

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

ÉTUDE DES RÉACTIONS DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE
ET DE SES ESTERS AVEC CERTAINS AMINO-ALCOOLS ET -THIOLS

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(Mention sciences physiques)

par

Jean-Cyr GAIGNAULT

Docteur en Pharmacie de l'Université de Paris

Lauréat de l'Académie de Pharmacie

(1^{er} Prix de Thèse)

soutenue le 22 Décembre 1969 devant la Commission d'Examen

Jury : Monsieur le Professeur R. JACQUIER, *Président*
Monsieur le Professeur J. ROUZAUD, *Assesseur*
Monsieur J.-P. FOURNEAU, *Membre invité*

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

ÉTUDE DES RÉACTIONS DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE
ET DE SES ESTERS AVEC CERTAINS AMINO-ALCOOLS ET -THIOLS

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(Mention sciences physiques)

par

Jean-Cyr GAIGNAULT

Docteur en Pharmacie de l'Université de Paris

Lauréat de l'Académie de Pharmacie

(1^{er} Prix de Thèse)

soutenue le 22 Décembre 1969 devant la Commission d'Examen

Jury : Monsieur le Professeur R. JACQUIER, *Président*
Monsieur le Professeur J. ROUZAUD, *Assesseur*
Monsieur J.-P. FOURNEAU, *Membre invité*



LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

DOYEN

DUMONTET (P.)

DOYEN HONORAIRE

MATHIAS (P.)

PROFESSEURS HONORAIRES

JACQUES (R.)	SOULA (J.)
CASTERAS (M.)	DENISOT (G.)
CARRIERE (E.)	GRANIER (J.)
TURRIERE (E.)	BOUHET (Ch.)

PROFESSEURS TITULAIRES

MOUSSERON (M.)	Chimie Organique.
ROIG (J.-P.)	Physique.
CHATELAIN (P.)	Minéralogie et Cristallographie.
TUZET (M ^{lle} O.)	Zoologie.
COUCHET (G.)	Mécanique Supérieure.
SALVINIEN (J.)	Chimie-Physique.
VERGNOUX (M ^{lle} A.-M.)	Physique.
AVIAS (J.)	Géologie.
VIELES (P.)	Chimie.
RABINOVITCH (J.)	Physique (C.S.U.P.).
KAHANE (E.)	Chimie Biologique.
MOREAU (J.-J.)	Mécanique rationnelle.
CHARLES (B.)	Mathématiques pures.
MOTTE (J.)	Biologie Végétale.
JOUTY (R.)	Physique.
DUMONTET (P.)	Physique.
LEGENDRE (R.)	Zoologie.

ASSENMACHER (I.)	Physiologie Animale.
CASADEVALL (A.)	Chimie Organique.
PISTOULET (B.)	Physique.
ROUMIEU (Ch.)	Analyse Supérieure.
ROBIN (J.)	Physique.
POTIER (A.)	Laboratoire des Acides minéraux.
LAFONT (R.)	Physique.
JACQUIER (R.)	Chimie.
FALGUEIRETTES (J.)	Minéralogie.
REGNIER (J.)	Chimie.
CHARLES (M ^{me} J.)	Mathématiques.
CAILLON (P.)	Physique.
ROUZAUD (J.)	Chimie.
SAUVAGE (Ch.)	Botanique.
CHRISTOL (H.)	Chimie (E.N.S.I.).
VERNET (M ^{me} G.)	Biologie Animale.
CECCHI (L.)	Physique.
ANDRILLAT (H.)	Astronomie.
SAVELLI (M.)	Physique.
MATTAUER (M.)	Géologie.
EUZET (L.)	Zoologie (C.S.U.P.).
DELOUPY (C.)	Physique.
GRAMBAST (L.)	Botanique.
BONNET (A.)	Botanique.
LAMATY (G.)	Chimie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

POUCQUES (M ^{me} M.-L.)	Botanique (C.S.U.P.).
MURAOUR (P.)	Géophysique Appliquée.
TOURNE (G.)	Chimie.
REMY (J.)	Géologie.
DEMANGEON (P.)	Géologie.
ROBIN (M ^{me} S.)	Physique.
DUBOUL-RAZAVET (M ^{me} Ch.)	Géologie (C.S.U.P.).
GROUBERT (E.)	Physique.
GUASTALLA (M ^{me} H.)	Biologie Physico-chimique.
PROUST (F.)	Géologie.
BAILLETTE (M ^{lle} A.)	Mathématiques (C.S.U.P.).
BASSOMPIERRE (A.)	Physique.
MARTY (R.)	Psychophysiologie.
MAURIN (M.)	Chimie.
ROBY (N.)	Mathématiques.
PARIS (M ^{me} N.)	Physiologie Végétale.
PARIS (J.)	Zoologie.
GAUFRES (R.)	Chimie.
SOULIER (J.)	Chimie (C.S.U.P.).
BOUGNOT (G.)	Physique.

PROFESSEURS ASSOCIÉS

AKUTOWICZ (E.)	Mathématiques.
MICALI (A.)	Mathématiques.
VAGO (C.)	Biologie animale.
KOHLER (K.)	Biochimie.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MOLINO (P.)	Mathématiques.
GUITTON (Y.)	Physiologie végétale (C.S.U.P.).
BOMBRE (G.)	Physique (C.S.U.P.).
PUISSEGUR (C.)	Biologie animale (C.S.U.P.).
VIALLET (P.)	Chimie (C.S.U.P.).
MORETTI (J.-M.)	Chimie.
THALER (L.)	Géologie.
LEGRAND (J.)	Physiologie animale.
ROUZEYRE (M.)	Physique.
SABATIER (P.)	Mathématiques.
CASTAING (Ch.)	Mathématiques.
BAYLE (J.-D.)	Physiologie animale.
HAKIM (M ^{me} M.)	Mathématiques.
HAKIM (R.)	Mathématiques.
BAUSSET (M.)	Mathématiques (C.S.U.P.).
LOUPIAS (G.)	Mathématiques.
MASCHERPA (G.)	Chimie.
GOUT	Physique.

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

CORMARY (Y.)	Géologie.
DULL (D.)	Chimie.

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

LEFRANC (M.)	Mathématiques.
BARBANCE (M ^{lle} Ch.)	Mathématiques.

PROFESSEURS DE LA FACULTÉ EXERÇANT A L'I.U.T.

ESCOUFIER	Maître de Conférences, Section Mathématiques.
CANO	Maître de Conférences, Section Physique.
FILLARD	Maître de Conférences, Section Physique.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME.

A MON FILS.

A MES PARENTS,

*En témoignage de profonde affection filiale, de respect
et de reconnaissance.*

A MES BEAUX-PARENTS.

A MA SŒUR.

A MON FRÈRE.

A MES BEAUX-FRÈRES.

A LA MÉMOIRE
DE MON ARRIÈRE-GRAND-PÈRE, A. HOUDÉ,

Pharmacien,
Lauréat de l'Académie de Médecine,
Prix Orfila,
Lauréat et membre correspondant
de l'Académie de Médecine de Madrid.

A LA MÉMOIRE
DE MON GRAND-PÈRE, M. DELOURME-HOUDÉ,

Pharmacien.

A MON ONCLE, J. DELOURME-HOUDÉ,

Docteur en Pharmacie,
Lauréat de l'Académie de Médecine,
Lauréat de la Faculté de Pharmacie.

Son affectueuse bienveillance m'a permis d'accomplir ce travail au Service de Recherches des Laboratoires Houdé. Qu'il me permette de lui exprimer ma grande reconnaissance et toute mon affection.

A TOUS LES MIENS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. JACQUIER,

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier,

qui m'a apporté une aide précieuse par ses conseils amicaux et par sa haute compétence en chimie structurale. Les recherches chimiques de ce travail ont pu être orientées et leurs résultats confirmés par les mesures et par les interprétations des spectres d'absorption infrarouge et des spectres de résonance magnétique nucléaire qu'il a bien voulu effectuer. Je tiens aussi à lui exprimer ma respectueuse et amicale reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury de thèse. Qu'il me soit permis de l'en remercier vivement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUZAUD,

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier,

En témoignage respectueux et en remerciement pour l'honneur qu'il me fait d'accepter de juger ce travail.

A MON MAITRE ET JUGE,
MONSIEUR JEAN-PIERRE FOURNEAU,

Pharmacien, Docteur ès Sciences physiques,
Membre de l'Académie de Pharmacie,

qui a inspiré et dirigé ce nouveau travail, comme il l'avait fait pour ma thèse de Doctorat en Pharmacie. J'ai trouvé constamment auprès de lui, allant de pair avec son érudition et sa probité, un souci de précision et une rigueur scientifique qui ont grandement contribué à ma formation. Malgré mon peu d'expérience, il a eu la bonté de me compter au rang de ses collaborateurs immédiats. Il m'a toujours prodigué des conseils attentifs et bienveillants. Puisse-t-il trouver ici le témoignage de mon extrême gratitude et de ma respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COURTOIS,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Professeur Honoraire de l'Université de Montréal
et de la Faculté de Pharmacie de San-Marcos à Lima,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

qui m'a fait le grand honneur de présider le jury de ma thèse de Doctorat en Pharmacie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-A. GAUTIER,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Ancien Président de la Société de Chimie Thérapeutique,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Membre de l'Académie des Sciences allemande Leopoldina,

*qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ma thèse
de Doctorat en Pharmacie.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PERCHERON

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Pharmacien des Hôpitaux de Paris,

*qui a bien voulu m'honorer en jugeant ma thèse
de Doctorat en Pharmacie.*

A MESSIEURS LES ABBÉS
ET MESSIEURS LES PROFESSEURS
DU COLLÈGE SAINT-ADJUTOR, VERNON (EURE).

Qu'ils trouvent dans ce travail l'aboutissement d'un enseignement dispensé inlassablement, en dépit de mon peu d'inclination envers le travail scolaire. Qu'ils soient assurés de ma reconnaissance et de ma conversion au travail.

A MON MAITRE DE STAGE EN PHARMACIE,
MONSIEUR ABEL SALLÉ,

Pharmacien à Issoudun.

Son éthique et sa haute conception de la Pharmacie ont été pour moi des exemples déterminants.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE CLERMONT-FERRAND

Aux membres du Laboratoire, dont l'amitié et l'aide précieuse ont été pour moi un encouragement, en particulier à :

Madame O. STOVEN dont l'excellente formation de chimiste avait été dirigée par Ernest FOURNEAU. Elle a bien voulu me faire bénéficier de son aide éclairée, de sa grande expérience et de son habileté à purifier et cristalliser les produits.

Mademoiselle O. EFIMOVSKY pour son concours dans le domaine bibliographique et pour ses conseils très utiles au cours de la rédaction.

Madame H. WEIZMANN pour son aide documentaire.

Monsieur J. TROSSEAU et Madame C. LE RIDANT pour leur collaboration technique.

Madame N. TIEN DUC et Monsieur R. DELAVIGNE pour leurs critiques amicales qui m'ont permis de progresser.

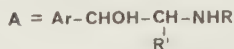
Mademoiselle M.-J. BRÛLON et Madame M. KLINGER qui ont assuré le travail de secrétariat.

INTRODUCTION

La structure si particulière de l'acide glyoxylique, le plus simple des acides aldéhydes puisqu'il résulte de la juxtaposition de ces deux fonctions, confère à cette molécule une grande réactivité et lui permet d'entrer dans de multiples réactions de condensation.

Les biochimistes ont montré que cette substance intervient dans l'organisme vivant comme intermédiaire dans de nombreuses réactions métaboliques, enzymatiques ou non.

Ces considérations nous ont amené à essayer de préparer, à l'aide de ce produit pur, le sel de l'acide glyoxylique et d'un médicament voisin des catécholamines de la forme



Mais le composé cristallisé obtenu par bref contact à froid, en solution aqueuse ou même alcoolique, d'une molécule d'acide monohydraté et d'une molécule d'aminoalcool (A) n'était pas le sel attendu $A, C_2H_4O_4$ mais un produit de condensation de formule brute $A(C_2O_2)$, ayant donc perdu deux molécules d'eau.

A partir de cette observation, nous avons étendu dans un travail antérieur [52] cette réaction à la norphényléphrine et à ses dérivés N-substitués qui se sont condensés dans des conditions « physiologiques » en acides *cis*- et *trans*- dihydroxy-4,6 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxyliques-1, salifiés réciproquement, et à la noradrénaline et à ses dérivés N-substitués qui ont réagi de même, mais en fournissant en outre, souvent de façon prépondérante, les tétrahydroxy-1,5,7,8 tétrahydrobenzazépine-3 ones-2.

Devant ces résultats, nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant de poursuivre l'étude des réactions de l'acide glyoxylique, tout d'abord avec les aminoalcools voisins des précédents et n'en différant que par la position de leur OH phénolique, ou par son absence.

Nous nous sommes aventurés ensuite dans des séries plus éloignées : celle de l'*o*-aminobenzhydrol et celle des aminothiols aliphatiques.

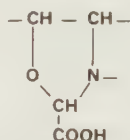
Ainsi, dans le présent travail, nous rappellerons nos résultats obtenus à partir des hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényléthanolamines, puis nous exposerons et démontrerons les structures des produits résultant de l'action de l'acide glyoxylique sur les hydroxy-4 phényléthanolamines, les phényléthanolamines (dont l'éphédrine), l'*o*-aminobenzhydrol et certains de ses dérivés, et quelques amino-thiols.

La formule brute des produits obtenus est, selon le cas, soit $A(C_2O_2)$, soit $A(CO)$, correspondant aux principales structures suivantes :

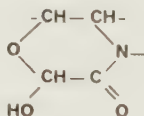
- 1) *Acide imino-acétique (base de Schiff)*, avec les amines primaires :



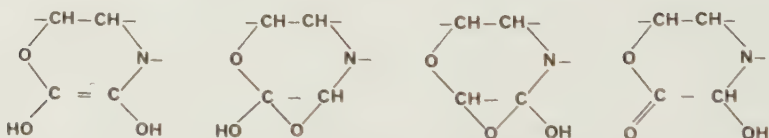
- 2) *Acide oxazolidinecarboxylique-2* :



- 3) *Hydroxy-2 morpholinone-3* :

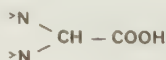


et formes tautomères ou isomères



Une molécule d'acide glyoxylique peut réagir avec deux molécules d'amine pour donner,
soit un

- 4) *Acide diaminoacétique (aminal)* :



soit un

5) *Hémiaminal-amide* :



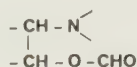
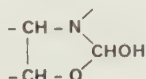
scissile en deux molécules de :

6) *Formamide* :

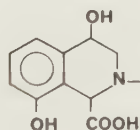
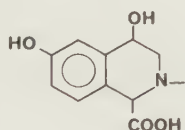


lui-même transposable dans le cas des aminoalcools en :

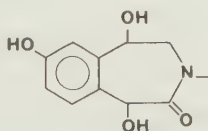
7) *Oxazolidinol-2* et en : 8) *Ester formique* :



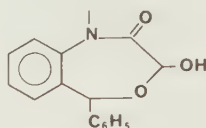
9) Lorsque l'amino-alcool utilisé est de la forme (A) et que son noyau benzénique comporte un hydroxyle phénolique en position 3 (*mé*ta) par rapport à la chaîne, les positions 6 et 2 (celle-ci à un moindre degré) sont activées par cet hydroxyle, ce qui réalise les conditions les plus favorables pour une réaction de PICTET et SPENGLER [109], donnant naissance à un *acide dihydroxy-4,6 (ou 4,8) tétrahydroisoquinaldique* :



10) Dans le même cas des *m*-hydroxyphényléthanolamines, l'acide glyoxylique peut aussi se fixer d'abord sur le noyau en position 6 pour donner un acide *p*-hydroxymandélique substitué, se cyclisant aisément en un lactame qui est une *trihydroxy-1,5,7 tétrahydrobenzazépine-3 one-2 (ou -benzo [d] azépinone-2)* :

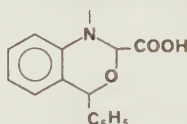


11) La condensation de l'*o*-aminobenzhydrol et de ses dérivés avec l'acide glyoxylique pourrait conduire à une *hydroxy-3 phényl-5 tétrahydrobenzoxazépine-4,1 one-2* :

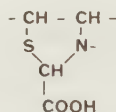


ou à un

12) *Acide phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxylique-2* :



13) Enfin, on sait que les aminothiols réagissent aisément avec les aldéhydes en se cyclisant en thiazolidines. Lorsque l'aldéhyde est l'acide glyoxylique, il devrait se former un *acide thiazolidinecarboxylique-2* :



Il pourrait aussi se constituer :

14) Un *hémiaminal*,



ou

15) Un *hémimercaptal*,



Nous diviserons notre travail en quatre parties :

1° Dans la première partie, nous traiterons des principales propriétés chimiques de l'acide glyoxylique.

2° Nous démontrerons dans la deuxième partie, à l'aide de procédés chimiques et physiques, que la plupart des structures envisagées ci-dessus ont été effectivement obtenues.

3° Nous exposerons les détails expérimentaux dans la troisième partie.

4° Dans la quatrième partie, nous proposerons des hypothèses de mécanismes réactionnels tendant à relier nos résultats.

PREMIÈRE PARTIE

**PROPRIÉTÉS CHIMIQUES
DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE**

GÉNÉRALITÉS

Depuis sa découverte par DEBUS [35] en 1856, l'acide glyoxylique a été obtenu par de très nombreux procédés, dont la plupart sont cependant difficilement applicables à sa préparation, même à l'échelle du laboratoire.

A côté des processus biologiques tels que la fermentation de l'acétate et du glycolate de calcium ou des acides malonique et citrique sous l'influence de l'*Aspergillus niger* ou du *Merulius lacrymans* [11, 28, 78, 84, 125] de nombreuses réactions chimiques donnant naissance à l'acide glyoxylique ont été décrites [9, 54]. Bien que ces procédés conduisent à des rendements assez faibles et présentent des difficultés d'isolement du produit, les principes directeurs de certains d'entre eux ont été retenus et souvent brevetés en vue de sa préparation industrielle : oxydation de l'anhydride acétique [110, 114], des acides glycolique [19, 86, 134] et tartrique [42, 45, 95, 112] et du glyoxal [100] ; réduction chimique [135] et électrolytique [98, 129] de l'acide oxalique ; hydrolyse des acides dibromo- [33, 117] et dichloroacétiques [32, 36, 72] ; ozonolyse de l'acide maléique [18, 39, 64].

L'acide glyoxylique est un acide plus fort que l'acide formique : sa constante de dissociation est égale à $4,6 \cdot 10^{-4}$.

Depuis quelques années, l'industrie chimique fournit l'acide glyoxylique à l'état pur, sous forme de monohydrate cristallisé. Nous avons utilisé dans notre travail un acide glyoxylique de ce type, fondant à 92°, mis aimablement à notre disposition par la Société NOBEL-BOZEL [100].

Il s'agit sans doute de l'éthanedioïque ou hydrate d'aldéhyde $(\text{HO})_2\text{CH} - \text{COOH}$. Notons qu'il existe aussi une forme cristallisée avec une molécule d'eau, fondant à 75° et une autre forme cristallisée, anhydre, fondant à 98°.

Il fallait auparavant se contenter de solutions aqueuses plus ou moins pures, de préparation assez délicate, ce qui explique probablement le fait que l'acide glyoxylique a été relativement peu étudié par les chimistes organiciens. Par contre, les biochimistes lui ont consacré de nombreux travaux que nous avons résumés dans notre premier mémoire [52].

Nous envisagerons succinctement la réactivité de la fonction

aldéhyde de l'acide glyoxylique, et dans certains cas celle de ses deux fonctions, réactivité liée à la nature des sites d'attaque de la molécule mise en sa présence. Nous ne reviendrons pas sur les nombreux dérivés caractéristiques que cet acide donne avec les réactifs de la fonction aldéhyde.

1) FIXATION SUR L'OXYGÈNE : hémiacétals, acétals, esters et composés bifonctionnels.

Mis en présence d'un excès d'alcool ROH, l'acide glyoxylique réagit à la fois par ses fonctions aldéhyde et acide carboxylique, et le produit principal de la réaction n'est pas l'ester mais l'hémiacétal-ester (alcoxyglycolate d'alkyle) [69] :



Ainsi, par reflux prolongé de solutions hydro-alcooliques d'acide glyoxylique, suivi de distillation azéotropique, un certain nombre d'hémiacétals-esters glyoxyliques ont été préparés [6], à partir desquels il est possible de passer aux esters par action de l'anhydride phosphorique [43, 103, 135].

Chauffés à reflux avec les alcools, les esters se transforment à nouveau en hémiacétals-esters : par ce procédé, NOLTES [101] a obtenu l'éthoxyglycolate d'éthyle à partir du glyoxylate d'éthyle et de l'éthanol ; on peut préparer de cette façon des hémiacétals-esters mixtes, tels que le cyclohexyloxy-glycolate d'éthyle [43].

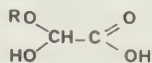
Par contre, comme nous venons de le voir, on ne peut accéder directement aux esters glyoxyliques à partir de l'acide : il se forme des hémiacétals-esters à partir desquels on peut libérer les esters par action de P_2O_5 .

D'autres procédés de préparation des esters ont été proposés, notamment l'oxydation des tartrates d'éthyle et de butyle par le minium [63, 137], le tétracétate de plomb [34, 144], le bismuthate de sodium [116] ou l'acide periodique [3, 26] ou celle du bromoacétate d'éthyle par le diméthylsulfoxyde (DMS) [70].

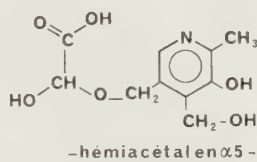
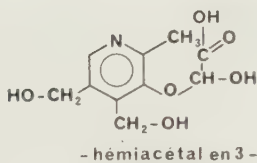
Récemment, KERFANTO [79, 80] a pu obtenir le glyoxylate d'éthyle en hydrolysant au moyen d'acide chlorhydrique concentré l' $\alpha\alpha$ -di(N-morpholino) acétate de morpholinium.

Nous verrons dans les deuxième et troisième parties de ce travail (pages 21 et 95) que, afin d'étendre aux esters glyoxyliques les condensations avec les aryléthanolamines, nous avons été amenés à préparer d'une manière simple une gamme étendue d'esters glyoxyliques ou de leurs hémiacétals. Nous avons déjà décrit ces préparations [52].

Si l'on met l'acide glyoxylique en présence d'un alcool, non plus en grand excès mais en quantité équimoléculaire, il semble que la fonction aldéhyde réagisse préférentiellement en formant l'hémiacétal-acide (acide alcoxy-glycolique) :



Nous avons, du reste, observé au laboratoire la cristallisation spontanée des hémiacétals glyoxyliques de la pyridoxine avec les hydroxyles situés en positions 3 et α 5 de celle-ci au sein d'une solution équimoléculaire d'acide glyoxylique et de pyridoxine base [41].



Quant aux acétals de l'acide glyoxylique (acides dialcoxyacétiques) ou des glyoxylates d'alcoyle, ils ont été obtenus par la plupart des auteurs par action de l'acide dichloroacétique sur les alcoolates alcalins, suivie ou non d'estérification appropriée [59, 65, 74] et [91, 97, 111]. KERFANTO, en partant aussi de l'acide dichloroacétique, arrive aux mêmes résultats par des voies différentes [81].

Leur préparation à partir de l'acide glyoxylique exige des conditions plus énergiques que celle des hémiacétals correspondants [4, 5, 55, 87, 143].

Plus récemment, BAGANZ et al. [7] ont préparé des acétals soit par l'alcoolyse de l'éthoxychlorochlorure d'acétyle, lui-même obtenu par action du chlore sur le dichloroéthoxyéthane, soit par celle du trichloro-1,1,2 diéthoxy-1,2 éthane [8].

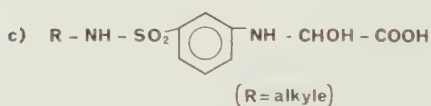
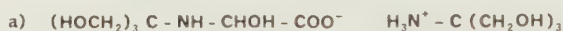
2) FIXATION SUR L'AZOTE : hémiaminals, amins, amides et composés bifonctionnels.

On considère, en général, que le premier produit résultant de l'action d'un aldéhyde sur une amine primaire est, soit la base de Schiff, soit l'hémiaminal, et toujours ce dernier avec une amine secondaire. Nous verrons au cours de ce travail qu'il en va de même avec l'acide glyoxylique dans la mesure où l'atome d'azote est le site le plus réactif de la molécule aminée. C'est pourquoi, alors que de nombreux sels alcalins et alcalino-terreux ont pu être préparés aisément, la formation de sels organiques n'a pas toujours lieu avec les amines

autres que tertiaires, dans la mesure où la fonction aldéhyde de l'acide glyoxylique est libre. Du reste, des travaux anciens mentionnent pour les amines aromatiques la formation de bases de Schiff ou de produits de condensation sur l'azote, susceptibles de se transposer sur le noyau. Nous notons de nombreuses controverses entre les auteurs quant à la structure définitive des produits obtenus [20, 21, 66, 67, 105].

C'est probablement la raison pour laquelle SPRUNG, dans une revue sur les réactions des aldéhydes avec les amines, ne fait pas allusion à l'acide glyoxylique [128].

Plus récemment, la littérature fait état de condensations de l'acide glyoxylique avec le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (Tris) [40], la morpholine [12, 13, 60] et certains *p*-aminobenzène sulfonamides substitués [30].

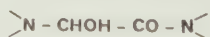


L'acide glyoxylique (ou ses esters) réagit de même avec les amides avec formation d'acyl-hémiacétal (acide acylaminoglycolique $\text{R} - \text{CONH} - \text{CHOH} - \text{COOH}$), comme nous avons pu le vérifier au laboratoire, notamment, avec le salicylamide. En présence d'un excès d'amine primaire ou secondaire, ou d'amide, on peut assister à la formation de l'aminol (acide diamino-acétique),

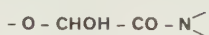


comme nous l'avons aussi observé dans les cas du salicylamide et de l'uréthane [124].

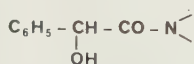
Ainsi, il semble que la fonction aldéhyde soit la première à réagir avec les fonctions azotées. Cependant, nous verrons au cours de cette étude que la fonction acide carboxylique peut aussi réagir en même temps avec une deuxième molécule d'amine, donnant naissance à un hémiacétal-amide



De même, lorsque la fonction aldéhyde se fixe préférentiellement sur un site d'attaque nucléophile non azoté, on peut assister à la formation d'un amide, par exemple : hémiacétal-amide

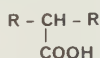


ou mandélamide

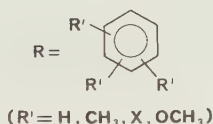


3) FIXATION SUR LE CARBONE : acides glycoliques mono-substitués, acides acétiques disubstitués et acides éthyléniques.

L'acide glyoxylique se condense, en milieu acide, avec les carbures aromatiques non phénoliques [22], non substitués ou diversement substitués par des radicaux alkyles ou des halogènes [77], en formant des acides diphenylacétiques :



dans lesquels :



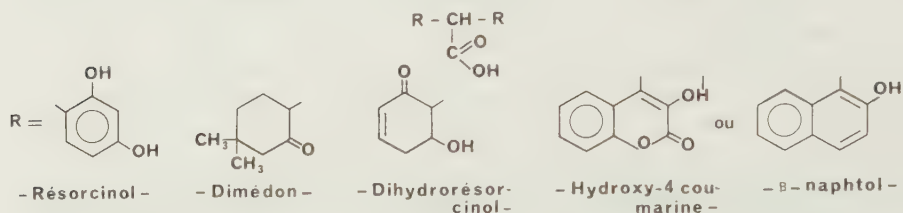
Cependant, WERBER et al. ont montré que dans le cas des substituants alkyles, la réaction peut suivre un cours différent et conduire à des acides mandéliques substitués [140, 141].

Les phénols en milieu alcalin ou l'indole en milieu neutre se condensent avec l'acide glyoxylique en donnant des acides *p*-hydroxymandéliques ou indole-3 glycolique [57], respectivement :

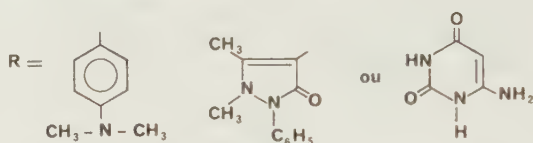


Nous avons pu, en effet, vérifier au Laboratoire que les acides *p*-hydroxymandéliques se préparent aisément par condensation de l'acide glyoxylique avec les phénols. Cette réaction est utilisée dans la fabrication de la vanilline [93, 115], mais sans que l'acide *p*-hydroxymandélique intermédiaire soit isolé.

Par contre, il se condense à chaud avec les phénols en milieu acide, en donnant des acides di-arylacétiques, symétriques ou non, notamment avec le résorcinol, le dimédon, le dihydrorésorcinol, l'hydroxy-4 coumarine et le β -naphthol [49, 68, 127, 139] :

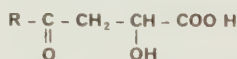


— On observe une réaction analogue avec la diméthylaniline [21], l'antipyrine [92], l'amino-uracile [108] :

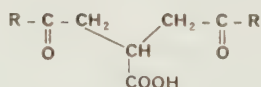


Dans ce dernier cas, BIECKERT et FUNK [12, 13] ont montré que, dans des conditions de pH définies, l'acide glyoxylique peut jouer le rôle du formaldéhyde dans les réactions de Mannich, ce qui permet d'introduire, en généralisant ce procédé, un radical α -amino-acide ; le même résultat a pu être obtenu par GROSS [60] avec les O-N acétals de l'acide glyoxylique.

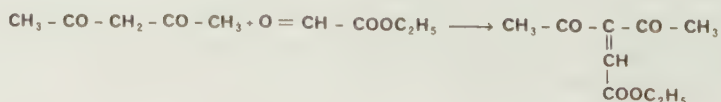
Avec les cétones ou les céto-acides, il se produit généralement une aldolisation [2, 38, 101, 118, 119].



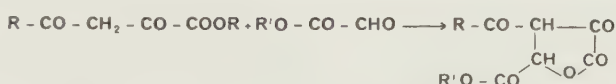
mais la formation d'acides γ,γ -dicétoacétiques a été aussi signalée [23, 106] :



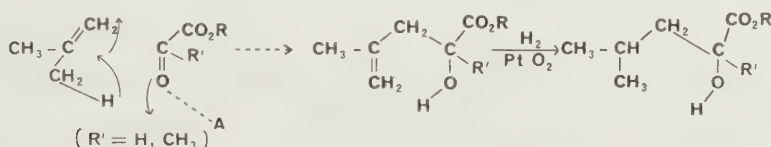
Avec les composés à méthylène actif, tels que l'acétylacétone, il y a formation d'oléfines [90, 122] :



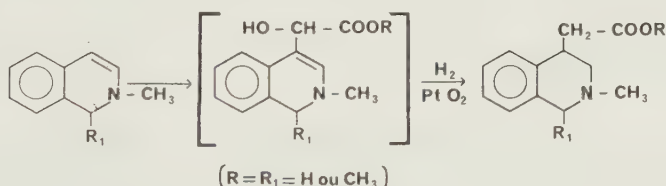
Dans le cas d'acides ou d'esters α,γ -dicétoniques, il se forme des α -céto- γ -lactones [130] :



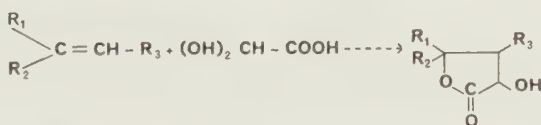
— Les condensations de l'acide glyoxylique avec les oléfines ont été étudiées plus récemment : ARBUZOV et al. ont observé que l'acide libre et ses esters réagissaient facilement avec l'isobutylène, à température ordinaire, en présence d'un acide de Lewis A [83].



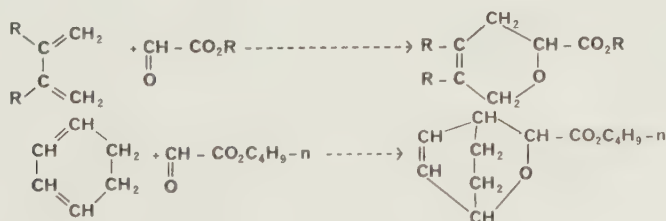
Avec une énamine cyclique, la dihydro-1,2 méthyl-2 isoquinoléine, la réaction suit un cours analogue [133] :



Enfin, plus récemment, SAVOSTIANOFF [120] et KERFANTO et al. [82] ont préparé des α -hydroxy- γ -lactones en travaillant à 60° en milieu acide.



Par contre, dans le cas de la synthèse diénique, il est nécessaire d'opérer sous pression à 120-130° [1].



4) TRANSAMINATION DE LA FONCTION ALDÉHYDE :

La fonction aldéhyde, exaltée par la fonction acide, peut se transaminer avec des aminoacides sans l'intervention d'enzymes, dans des conditions physiologiques de température et de pH, pour donner naissance à des composés identiques à ceux qui résultent des métabolismes normaux : glycine et α -céto-acides [25, 27, 88, 89, 96, 99].

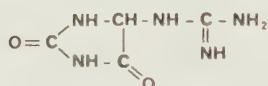


Il est à noter que dans des conditions identiques, les acides pyruvique et α -cétoglutarique sont inactifs [99].

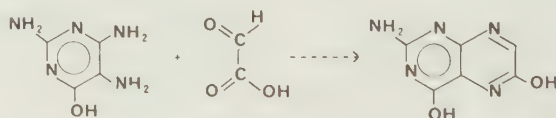
Les réactions non enzymatiques entre les α -amino-acides et les α -oxo-acides, dont l'acide glyoxylique, ont été particulièrement étudiées par WILCKE et MIX [142].

5) CYCLISATION PAR LA FONCTION ALDÉHYDE ET LA FONCTION ACIDE :

Les deux fonctions de l'acide glyoxylique peuvent participer à des cyclisations. Selon certains auteurs [37, 75], la guanidine réagit violemment en donnant un certain nombre de dérivés de structures non définies, dont l'un pourrait être l'analogue iminé de l'allantoïne :



L'urée [33, 38], la thio-urée [58], ont conduit à des allantoïnes, les *o*-phénylènediamines non substituées à des quinoxalines [3, 56], alors que USHERWOOD [136] a obtenu à partir de la *N*-méthyl *o*-phénylènediamine un acide benzimidazolecarboxylique. Enfin, SOVCHUK [126] a pu passer de la triamino-2,4,5 hydroxy-6 pyrimidine à la xanthoptérine :



DEUXIÈME PARTIE

**ACTION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE
SUR DIFFÉRENTES β -ARYLÉTHANOLAMINES,
SUR L'*o*-AMINOENZHYDROL
ET CERTAINS DE SES DÉRIVÉS,
SUR CERTAINS AMINOTHIOLS
ET SUR UN HYDROXY-AMINOACIDE**

GÉNÉRALITÉS

Nous avons vu précédemment, en étudiant les propriétés chimiques de l'acide glyoxylique, qu'il pouvait réagir, soit par son carbone aldéhydique seul, soit par ses deux carbones, pour conduire à des produits de cyclisation.

Dans notre travail, nous avons fait réagir, presque toujours dans des conditions « physiologiques », l'acide glyoxylique, ses esters ou ses hémiacétals-esters avec diverses phényléthanolamines, avec l'*o*-aminobenzhydrol et ses dérivés et avec certains aminothiols. Selon les cas, nous avons isolé des acides di- ou trihydroxytétrahydroisoquinaldiques, des trihydroxytétrahydrobenzazépine-3 ones-2, des acides oxazolidinecarboxyliques-2, des hydroxy-2 morpholinones-3, substitués ou non à l'azote, des hémiaminalamides, des dérivés N- et O-formylés et leur intermédiaire cyclique (oxazolidinol-2), des acides phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2 substitués ou non à l'azote, un acide thiazolidinecarboxylique-2, et un hémiaminal ou plus vraisemblablement un hémimercaptal.

L'expérience nous a montré que dans les produits de condensation obtenus il y avait souvent coexistence d'isomères unis l'un à l'autre ou juxtaposés.

Nous avons donc été amenés à adopter une classification simple dans l'attribution des numéros : le nombre désignant le produit pourra être suivi des lettres majuscules A et B, lorsqu'il y aura présence de deux isomères. :

— si les deux isomères sont unis l'un à l'autre, on écrira par exemple : I AB ;

— pour désigner un seul des isomères, on écrira : I A ou I B ;

— si les isomères sont seulement juxtaposés, on écrira : I A + B.

Les sels seront désignés par le numéro de la base ou de l'aminoolcool, précédé des lettres majuscules :

C - pour les chlorhydrates,

P - pour les picrates,

T - pour les tartrates.

CHAPITRE I

LES β -ARYLÉTHANOLAMINES

1) LES HYDROXY-3 ET DIHYDROXY-3,4 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

Comme nous l'avons signalé antérieurement, nous avons démontré dans un précédent travail [52] que quelques hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényléthanolamines se condensaient avec l'acide glyoxylique dans des conditions « physiologiques ».

En particulier la phényléphrine et ses dérivés nor- et N-éthylnor-conduisent à des acides *cis* et *trans* tétrahydroisoquinaldiques salifiés réciproquement, tandis que l'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprénaline fournissent des tétrahydrobenzazépine-3 ones-2 accompagnées selon le cas de quantités plus ou moins importantes d'acides tétrahydroisoquinaldiques. La substitution à l'acide glyoxylique de ses esters ou de ses hémiacétalesters conduit aux esters des acides précités.

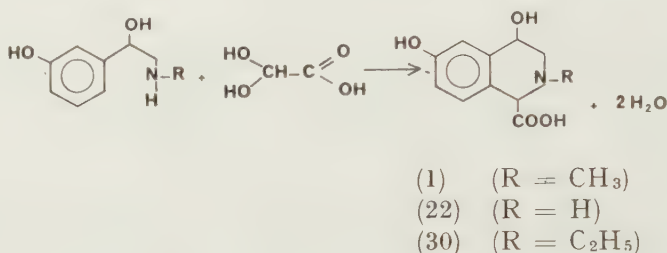
Nous avons résumé ces travaux dans une publication intitulée : « Réactions de cyclisation phénolique entre quelques (hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényl)-1 amino-2 éthanols et l'acide glyoxylique ou ses esters » [46]. Nous en reprendrons *in extenso* les passages ayant trait à la démonstration chimique et physique des structures obtenues.

Le produit de la réaction de la phényléphrine avec l'acide glyoxylique, dans les conditions indiquées plus haut, est le même acide tétrahydroisoquinaldique qu'aurait fourni la réaction de PICTET et SPENGLER [109]. Une réaction semblable a été décrite tout récemment par KAMETANI et al. [76]. Ce travail n'est parvenu à notre connaissance qu'au cours de la rédaction de nos résultats : il s'agit de la condensation aisée des (hydroxy-3 phényl) éthyl- et éthanolamines avec les aldéhydes et les cétones en tétrahydroisoquinoléines substituées en -1. Cette réaction a lieu en l'absence d'acide fort, à la différence de celle de PICTET et SPENGLER ; pour la distinguer de celle-ci, les auteurs japonais la dénomment « cyclisation phénolique ».

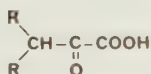
Nous adoptons cette terminologie pour désigner, non seulement les réactions où le carbone aldéhydique de l'acide glyoxylique participe à la fermeture du cycle d'un acide tétrahydroisoquinoléine-carboxylique-1, mais aussi celles où, comme nous le verrons, ses deux atomes de carbone entrent dans le cycle d'une hydroxy-1 tétrahydrobenzazépine-3 one-2.

1 - a) (HYDROXY-3 PHÉNYL) ÉTHANOLAMINES.

La phényléphrine, la norphényléphrine et la N-éthyl-norphényléphrine se condensent molécule à molécule avec l'acide glyoxylique monohydraté, avec élimination de deux molécules d'eau, pour donner les acides dihydroxy-4,6 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxyliques-1 correspondants, respectivement (1), (22) et (30).



Aucun composé de ce type, comportant à la fois un OH en position -4 et un COOH en -1, ne semble avoir été décrit. D'autres acides tétrahydroisoquinolindiques analogues [61, 62], mais substitués en -1 et dépourvus d'OH alcoolique en -4, ont été obtenus par la réaction de PICTET et SPENGLER appliquée à divers acides α -cétoniques énoisables de la forme :



En outre, nous nous sommes aperçus au cours de notre travail que les produits de condensation obtenus (1), (22) et (30) étaient en réalité les sels réciproques des acides *cis*- et *trans*- dihydroxy-4,6 tétrahydroisoquinolindiques, respectivement (1 AB), (22 AB) et (30 AB).

Étude de la structure du produit (1 AB).

A) NATURE DU CYCLE.

Les résultats de l'analyse élémentaire impliquent la condensation équimoléculaire des deux constituants avec perte de deux molécules d'eau. Nous ne sommes donc pas en présence du sel, mais d'un produit de condensation cyclisé, qui peut être un acide tétrahydroisoquinoléinecarboxylique-1 (réaction de PICTET), un acide oxazolidinecarboxylique-2, une hydroxy-2 morpholinone-3 ou une hydroxy-1 tétrahydrobenzazépine-3 one-2. Or le spectre infrarouge (I.R.) du produit, mesuré initialement sur pastille de KBr, montrait l'absence

totale de bande caractéristique de la fonction acide vers $1\,700\text{--}1\,720\text{ cm}^{-1}$, ce qui excluait les deux structures comportant un carboxyle, à moins qu'intervienne la formation d'un sel interne (zwitterion).

Les exemples de la littérature nous ont fait pencher pour cette dernière hypothèse et pour la structure tétrahydroisoquinoléique.

Nous devons alors démontrer :

- 1° la présence du carboxyle,
- 2° la condensation sur le noyau aromatique.

1° Nous avons démontré l'existence de la fonction acide carboxylique en obtenant les esters méthylique (2 A), éthylique (3 A), propylique (4 A), isopropylique (5 A), butylique (6 A), isobutylique (7 A), amylique (8 A) et isoamylique (9 A) au moyen des alcools correspondants en présence d'acide chlorhydrique [à partir de l'ester méthylique, en outre, nous avons préparé l'hydrazide (10) et ses dérivés isopropylidène- (11), isobutylidène- (12) et salicylidène- (13)].

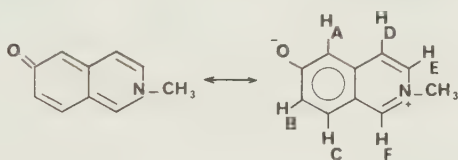
D'ailleurs, si l'on mesure le spectre I.R. en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMS), il apparaît une bande à $1\,705\text{ cm}^{-1}$, confirmant bien qu'il s'agit d'un acide carboxylique, existant sous forme de zwitterion à l'état solide.

2° Nous avons tenu pour certaine la cyclisation sur le noyau aromatique à la suite de réactions de dégradation. En effet, en traitant, soit (1), soit son analogue décarboxylé (15) (synthétisé par l'action du formol sur la phényléphrine et séparé de son isomère (16) par recristallisation fractionnée des bases, puis des tartrates) par le charbon palladié dans un mélange nitrobenzène-mesitylène chauffé à 180° selon la technique de OPENSHAW et WHITTAKER [102], nous avons isolé, dans l'un et l'autre cas, la méthyl-2 isoquinolone-6 (14), aisément réduite par le borohydrure de potassium en hydroxy-6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, base décrite par BUCK [24].

On observe en particulier :

- un signal à 5,60 τ , très déblindé, correspondant à un CH_3 fixé sur un azote chargé positivement (il sera pris comme base d'intégration) ;
- un pic à 1,48 τ (2 protons par intégration) correspondant aux protons aromatiques équivalents de l'anion picrate ;
- un signal élargi (par couplage longue distance) à 0,30 τ (1 proton par intégration) correspondant au proton en 1, très déblindé par la proximité de la charge positive ;
- un ensemble de signaux entre 1,5 et 2,5 τ (5 protons par intégration) correspondant aux autres protons aromatiques de la molécule.

D'autre part, le spectre de la base (I4) est en accord avec la structure en résonance :



On observe en effet dans le DMS-d_6 :

- un pic à 6,08 τ correspondant au $\text{N}-\text{CH}_3$, moins déblindé que dans le cas du picrate (il sera pris comme base d'intégration) ;
- un pic élargi (par couplage longue distance) à 0,50 τ (1 proton par intégration) correspondant à H_F , qui est normalement moins déblindé que dans le cas du picrate précédent. On peut noter que son emplacement est intermédiaire entre ceux des signaux des protons en 1 de l'isoquinoléine (1,74 τ) et de l'iodométhylate correspondant (— 0,16 τ) ;
- un ensemble de signaux correspondant aux autres protons aromatiques (5 protons par intégration) et qu'il est possible d'analyser :

$$\text{H}_A = 3,68 \tau \text{ (doublet)} \quad J_{AB} = 2 \text{ Hz}$$

$$\text{H}_B = 3,23 \tau \text{ (quartet)} \quad J_{BC} = 9 \text{ Hz}$$

$$\text{H}_C = 2,38 \tau \text{ (doublet)}$$

$$\text{H}_D = 2,87 \tau \text{ (doublet)} \quad J_{DE} = 7 \text{ Hz}$$

$$\text{H}_E = 2,40 \tau \text{ (doublet presque superposé à celui de } \text{H}_C \text{)}.$$

Par addition de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique dans cette solution de (14) dans le DMS- d_6 , intervient une protonation de la base, et le spectre R.M.N. devient identique à celui du picrate. En particulier, les signaux du N — CH₃ et du proton en 1 se déplacent vers les champs faibles, respectivement à 5,60 τ et à 0,33 τ .

3) Les signaux du spectre R.M.N. de l'ester méthylique (2 A), pris dans le DMS- d_6 à température ambiante, sont les suivants :

7,60 τ	N — CH ₃
6,38 τ	O — CH ₃
5,73 τ	(1 H) — H en α du CO ₂ H
4,76 τ	doublet (J = 7 Hz) (1 H) — OH alcoolique
0,72 τ	(1 H) — OH phénolique

L'intégration du massif aromatique donne trois protons.

Ces attributions sont confirmées par les effets de protonation obtenus par l'addition d'une trace d'acide trifluoroacétique dans la solution. Certains signaux sont légèrement déplacés : 7,53 - 6,32 - 5,60 τ (l'emplacement de ces signaux est d'ailleurs fonction de la concentration en acide trifluoroacétique). En outre, l'échange protonique fait disparaître le doublet à 4,76 τ et remplace la bande fine à 0,72 τ par un signal élargi à 0,50 τ .

4) Le spectre du produit (1), à température ambiante, pris dans le DMS- d_6 , présente les signaux suivants :

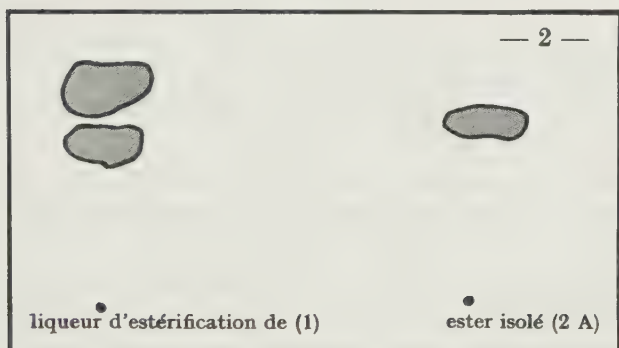
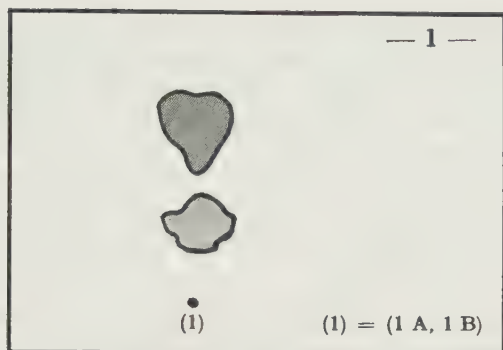
7,38 τ	N — CH ₃
5,77 τ	H en α du CO ₂ H

ainsi que les signaux caractéristiques de l'OH phénolique et des protons aromatiques. Le reste du spectre est trop complexe pour pouvoir être interprété, mais l'intégration du massif aromatique donne trois protons, ce qui confirme la structure isoquinoléique.

B) PRÉSENCE DE DEUX ISOMÈRES GÉOMÉTRIQUES ACCOUPlés.

Si l'on prend le spectre R.M.N. de (1), non plus à froid, mais à 100°, il présente deux pics N-méthyle d'intensité égale, ce qui indique la présence de deux produits en quantités égales.

La chromatographie en couche mince (C.C.M.) confirme cette donnée. En effet, des solutions diluées de (1), de son ester méthylique (2 A) et des eaux-mères de la préparation de celui-ci par estérification de (1), déposées sur gel de silice, font apparaître les chromatogrammes suivants :



(1) paraît donc bien constitué de deux produits, (1 A) et (1 B), intimement liés à l'état solide, susceptibles en solution d'être séparés sous l'effet de la chaleur ou par la C.C.M. et capables de donner chacun un ester différent, dont l'un, moins soluble (2 A), cristallise sélectivement.

La saponification de cet ester (2 A) fournit effectivement une substance cristallisée (1 A) dont les résultats analytiques sont superposables à ceux de (1), et qui présente en C.C.M. une tache de même aspect et de même Rf que la tache inférieure du produit (1).

Ultérieurement, par méthylation de (22), produit résultant de l'action de l'acide glyoxylique sur la norphényléphrine, nous avons retrouvé ce même produit (1 A).

Dans l'espoir de favoriser la synthèse du deuxième constituant, nous avons essayé de condenser la phényléphrine avec l'acide glyoxylique dans le DMS, solvant utilisé pour l'examen en R.M.N. de (1). Nous eûmes la chance d'isoler, à côté de (1 A), un produit cristallisé (1 B) très soluble dans l'eau, dont les résultats analytiques sont identiques à ceux de (1), et qui présente en C.C.M. une tache unique, identique à la tache supérieure de (1).

Les produits (1 A) et (1 B) ainsi isolés, chauffés séparément en présence de charbon palladié dans les mêmes conditions que (1), ont fourni tous deux la méthyl-2 isoquinolone (14). D'autre part, leurs spectres R.M.N. dans le DMS- d_6 à 100°, qui ne présentent chacun qu'un seul pic N-méthyle, révèlent tous deux la succession de deux protons aromatiques et non de trois. L'OH phénolique est donc en position -6 pour les deux produits, qui ne peuvent être que des isomères géométriques (OH-4 et COOH-1 en position *cis* ou *trans*) et non des isomères de position.

D'autre part, si l'on mélange des solutions aqueuses diluées de quantités égales de (1 A) et de (1 B), il se forme un précipité cristallin qui, lavé plusieurs fois à l'eau, puis repris dans l'eau et essoré à nouveau (pour éliminer, s'il n'y avait pas eu combinaison, l'excès éventuel de (1 B), très soluble dans l'eau), présente rigoureusement la même solubilité et le même chromatogramme que (1) ; son spectre R.M.N. et celui de (1) dans le DMS- d_6 à 100° sont identiques (deux pics N-méthyle d'intensité sensiblement égale).

Enfin des essais de cristallisation fractionnée de (1) ont toujours abouti au même produit inchangé, alors que les solubilités de ces deux constituants (1 A) et (1 B) sont très différentes.

L'ensemble des observations précédentes impose la conclusion que (1) est constitué de parties égales des acides *cis*- et *trans*- dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléine-carboxyliques-1 (1 A) et (1 B), liés chimiquement l'un à l'autre, très probablement par salification réciproque, le COOH de l'un salifiant le NCH_3 de l'autre et *vice-versa*.

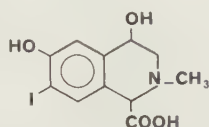
C) IDENTIFICATION DE L'ISOMÈRE *cis* ET DE L'ISOMÈRE *trans*.

Un essai de lactonisation des produits (1 A) et (1 B), possible seulement pour le dérivé *cis* de conformation bateau, aurait pu lever simplement l'ambiguïté, mais nos essais dans ce sens n'ont pas abouti, vraisemblablement parce que la déshydratation entre 3 et 4 précède la lactonisation.

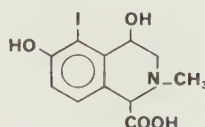
Par ailleurs, l'iodation de (1) nous a fourni notamment deux dérivés monoiodés isomères (19) et (20). Leurs spectres R.M.N., déterminés à 100° dans le DMS- d_6 additionné d'une goutte d'acide trifluoroacétique, présentent les caractéristiques suivantes :

(19)	(20)
N — CH_3 7,02 τ	7,40 τ
H_x centré sur 5,17 τ	5,40 τ
H aromatiques 3,00 et 2,22 τ	deux doublets à 3,20 et 2,90 τ

Comme (19) présente deux pics isolés pour les protons aromatiques, tandis que (20) montre deux doublets caractéristiques d'un système AB, et que chaque produit donne un seul pic N-méthyle, on peut en conclure que (19) est le dérivé monoiodé en -7 et (20) le dérivé monoiodé en -5 de (1) :

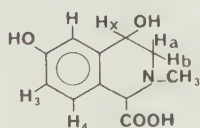


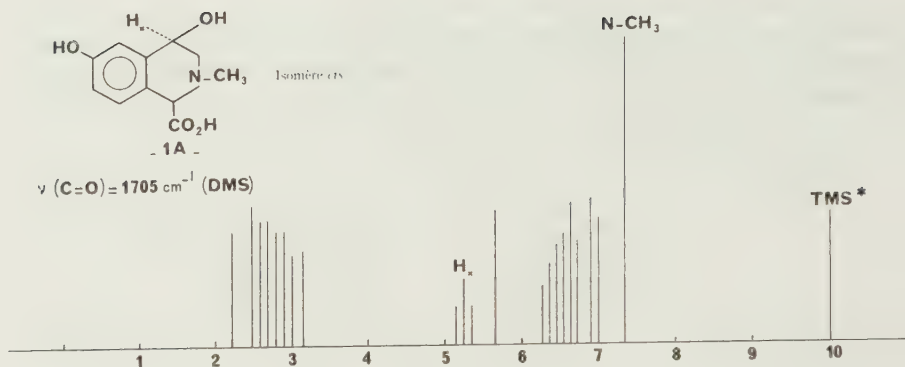
— 19 —



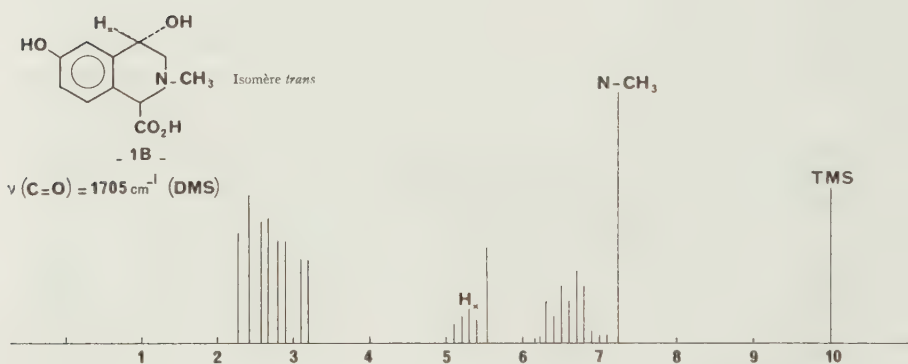
— 20 —

Mais la construction des modèles moléculaires compacts montre pour (20) une tension très forte, produite par l'encombrement de l'atome d'iode en -5 vis-à-vis de l'OH alcoolique. Par contre, les modèles de Dreiding font apparaître une diminution de l'encombrement entre l'atome d'iode et la fonction alcool lorsque l'on passe de la forme demi-chaise avec l'OH pseudo-équatorial à la forme bateau, dans laquelle l'OH vient en position « flagpole », indépendamment de la position du CO_2H . Pourtant la conformation bateau est, en général, très défavorisée par rapport à la demi-chaise. Ici, elle serait stabilisée, dans l'isomère *cis*, par une liaison hydrogène entre le groupement OH et le CO du carboxyle. L'examen des modèles moléculaires montre que ces deux fonctions sont suffisamment rapprochées dans l'espace pour qu'une telle liaison puisse effectivement intervenir. Si l'on analyse les spectres R.M.N. de (1 A) et de (1 B), on voit que le proton H_x apparaît, par couplage avec H_A et H_B , comme un quadruplet pour (1 B) et comme un triplet pour (1 A). L'obtention du triplet signifie que $J_{\text{H}_x\text{H}_A}$ est égal à $J_{\text{H}_x\text{H}_B}$, c'est-à-dire que les angles apparents entre CH_x et CH_A , d'une part, CH_x et CH_B , d'autre part, sont égaux. Cela ne peut avoir lieu, d'après l'examen des modèles de Dreiding, que pour l'isomère *cis* si le cycle saturé de la molécule adopte une conformation bateau :





* T M S : Tétraméthylsilane

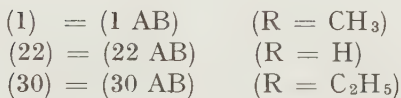
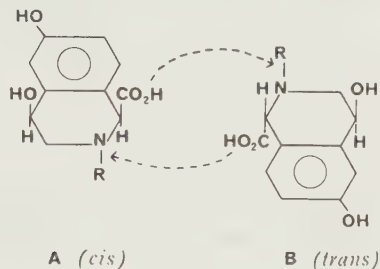


Nous arrivons ainsi à la conclusion que, très vraisemblablement, (1 A) est l'isomère *cis* sous la conformation bateau, paradoxalement la plus stable à cause du mode de liaison hydrogène précédemment exposé, et (1 B) l'isomère *trans* sous la conformation demi-chaïse (la forme bateau est ici très défavorisée).

Une certitude absolue n'aurait pu être acquise sur ce point que par voie chimique, si nous avions réussi la lactonisation. Toutefois, nous avons remarqué que si l'on estérifie séparément (1 A) et (1 B), l'ester de (1 A), soit (2 A), régénère par saponification (1 A) (tache inférieure de [1 AB]) ; par contre l'ester de (1 B) régénère, dans les mêmes conditions, (1 AB) (taches inférieure et supérieure). Ceci est bien dans le sens d'une stabilité plus grande (bien que paradoxale) de l'isomère *cis* (1 A), sous la conformation bateau, que de l'isomère *trans* (1 B).

D) CONCLUSION.

Le produit (1) de la condensation de l'acide glyoxylique avec la phényléphrine est le sel réciproque des acides *cis*- et *trans*- dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydroisoquinaldiques, respectivement (1 A) et (1 B) :



— La norphényléphrine et la N-éthyl-norphényléphrine réagissent avec l'acide glyoxylique de la même façon que la phényléphrine pour donner les sels réciproques des acides *cis*- et *trans*- dihydroxy-4,6 tétrahydroisoquinaldiques (22 AB) et éthyl-2 tétrahydroisoquinaldiques (30 AB), respectivement. En effet,

1° nous avons pu préparer à partir de (22) ses esters méthylque (23), éthylique (24), propylique (25), butylique (17), isobutylique (26), amylique (18) et isoamylique (27), ainsi que son hydrazide (28) et à partir de (30) son ester méthylque (31) et son hydrazide (32).

2° par chauffage de (22) dans un mélange nitrobenzène-mésitylène en présence de charbon palladié, nous avons pu isoler une petite quantité d'hydroxy-6 isoquinoléine [104].

3° le comportement de (22), de (30) et de leurs dérivés en C.C.M. est tout à fait analogue à celui de (1) et de ses dérivés.

4° l'intégration du spectre R.M.N. de (22) dans l'acide trifluoroacétique (la grande insolubilité du produit ne permet pas d'enregistrer son spectre dans d'autres solvants) indique un rapport 3 : 4 pour le nombre de protons aromatiques par rapport au nombre de protons C—H saturés, en accord avec la structure isoquinoléique. Le spectre I.R., en solution saturée à chaud dans le DMS, montre une bande de faible intensité à 1 720 cm⁻¹, qui disparaît lorsque le spectre est mesuré en pastille de KBr, ce qui indique la présence du carboxyle.

Enfin le spectre I.R. de (23), ester méthylque de (22) (en pastille de KBr), présente une bande (C = O ester) de forte intensité à

$1\,725\text{ cm}^{-1}$ et son spectre R.M.N. dans le DMS- d_6 additionné d'une goutte d'acide trifluoroacétique, présente les caractéristiques suivantes :

6,03 τ	(3 protons) O-CH ₃
4,42 τ	(1 proton) — H en α du CO ₂ CH ₃

Intégration du massif aromatique : 3 protons.

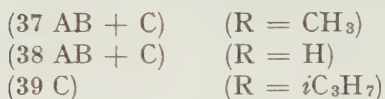
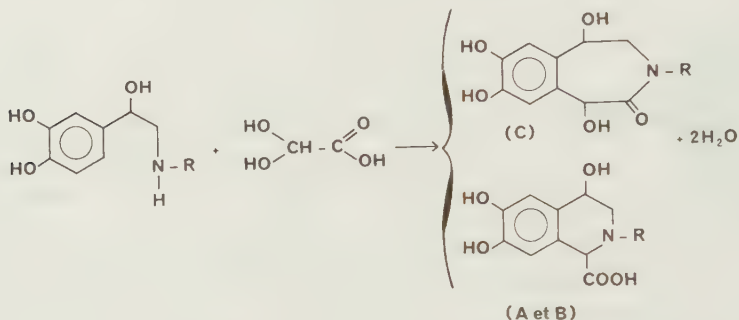
Remarque :

— RÉACTIONS DE CONDENSATION AVEC LES ESTERS DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE :

Nous avons pu constater que la phényléphrine et la norphényléphrine réagissaient avec les esters glyoxyliques dans les mêmes conditions « physiologiques » qu'avec l'acide glyoxylique, en donnant les esters obtenus précédemment par estérification des acides (1 AB) et (22 AB). Toutefois, les rendements en esters se sont montrés supérieurs si l'on élève la température, comme il est indiqué dans la partie expérimentale.

1 - b) (DIHYDROXY-3,4 PHÉNYL) ÉTHANOLAMINES.

L'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprénaline réagissent avec l'acide glyoxylique comme la phényléphrine ou ses homologues, avec formation du sel réciproque des acides *cis*- et *trans*- trihydroxy-4,6,7 tétrahydroisoquinaldiques, mais il se forme en outre la tétrahydroxy-1,5,7,8 tétrahydro-1,3,4,5 2*H*-benzazépine-3 one-2 correspondante, souvent en quantité fortement prépondérante.



Cette réaction constitue donc une nouvelle voie d'accès à la synthèse du cycle benzazépine-3 et particulièrement à celle des tétrahydro-1,3,4,5 2*H*-benzazépine-3 ones-2 dihydroxylées en -1 et en -5, non encore décrites à notre connaissance (des composés analogues, hydroxylés en -1 mais non en -5, ont été décrits par CHAZERAIN [29], et les méthodes de synthèse des benzazépines-3 ont été résumées par GARDENT [53]).

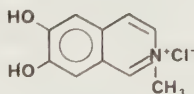
— Le produit (37) de la réaction de l'*adrénaline* avec l'acide glyoxylique est un mélange du sel réciproque (37 AB) des acides *cis*- et *trans*-trihydroxy-4,6,7 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxyliques-1, et de la tétrahydroxy-1,5,7,8 méthyl-3 tétrahydrobenzazépine-3 one-2 (37 C).

Étude de structure.

A) MISE EN ÉVIDENCE D'UNE STRUCTURE ISOQUINOLÉIQUE.

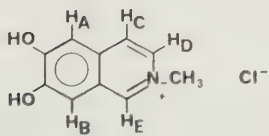
En soumettant (37) à l'action du chlorure de thionyle, nous avons pu isoler avec un rendement de 50 % le chlorure de dihydroxy-6,7 méthyl-2 isoquinoléinium, dont les caractéristiques physiques sont très voisines de celles du dérivé monohydroxylé en -6 obtenu par dégradation de (1).

Son analyse élémentaire et l'examen R.M.N. sont en accord avec la structure :



Le spectre enregistré dans le DMS- d_6 , à la température ambiante, donne les résultats suivants :

	N—CH ₃	5,63 τ (3 H)
	H _A et H _B	2,27 τ (1 H) et 2,15 τ (1 H)
	H _C et H _D	forment deux doublets (système AB) respectivement à 1,77 τ (1 H) et 1,47 τ (1 H) (J = 7 Hz)
	H _E	0,32 τ (1 H)



L'analyse spectrale en R.M.N. de (37), effectuée à *froid* dans le DMS- d_6 en présence d'acide trifluoroacétique, révèle un spectre en tous points identique à celui des acides tétrahydroisoquinoléinecarboxyliques étudiés précédemment : un seul pic N-méthyle et deux signaux isolés pour les protons aromatiques (au lieu de trois, ce qui est conforme à la structure avec un OH en plus). Il est nécessaire de souligner que le produit (37) est très peu soluble dans le DMS, même

en présence d'acide trifluoroacétique, et que ce spectre a été déterminé en présence d'un insoluble important.

B) PLURALITÉ DES PRODUITS.

La C.C.M. de (37) fait apparaître deux taches présentant une grande analogie avec celles de (1).

A ce point de notre étude, les structures et les modes de liaison des constituants de (37) paraissaient les mêmes que ceux trouvés lors de l'étude de (1), (22) et (30). Mais, d'une part, le spectre I.R. montre sans ambiguïté la présence d'un groupement amide de 1650 cm^{-1} dans le KBr. D'autre part, nous avons vu que le spectre R.M.N., pris dans les conditions décrites ci-dessus, ne portait que sur la fraction soluble. Or, en forçant les conditions de dissolution, le spectre fait apparaître deux pics N-méthyle et les signaux des protons aromatiques deviennent plus complexes.

Il y a donc juxtaposition d'au moins deux produits, dont l'un est un acide tétrahydroisoquinoléinecarboxylique, mais dont l'autre, moins soluble, comporte un groupement amide.

C) MISE EN ÉVIDENCE D'UNE STRUCTURE BENZAZÉPINIQUE.

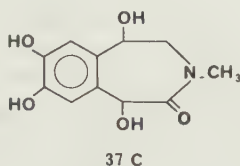
La bande décelée aux I.R., compte tenu de l'analyse élémentaire, ne pouvait correspondre qu'à une hydroxy-2 morpholinone-3 ou à une hydroxy-1 tétrahydrobenzazépine-3 one-2, isomères de l'acide tétrahydroisoquinoléinecarboxylique.

A partir de l'observation faite lors des études de R.M.N., nous avons pensé qu'un milieu acide dilué pourrait permettre de séparer à froid l'amide de l'acide tétrahydroisoquinolaldique.

En traitant (37) par l'acide chlorhydrique (environ N), et en essorant, nous avons pu séparer un insoluble très bien cristallisé, ne donnant qu'une tache en C.C.M., présentant aux I.R. sur KBr une bande amide à 1650 cm^{-1} , et en R.M.N. un pic N-méthyle à $7,03\text{ }\tau$ (3 H) avec deux protons aromatiques caractérisés par deux singulets à $3,13$ et $3,10\text{ }\tau$ (2 H au total) (produit examiné à froid dans l'acide trifluoroacétique et le DMS- d_6 , en solution plus diluée que dans les observations antérieures).

L'ensemble de ces observations, notamment la présence de la bande amide et celle de deux protons aromatiques (l'hydroxy-2 morpholinone-3 en comporterait trois), indique que ce produit cristallisé,

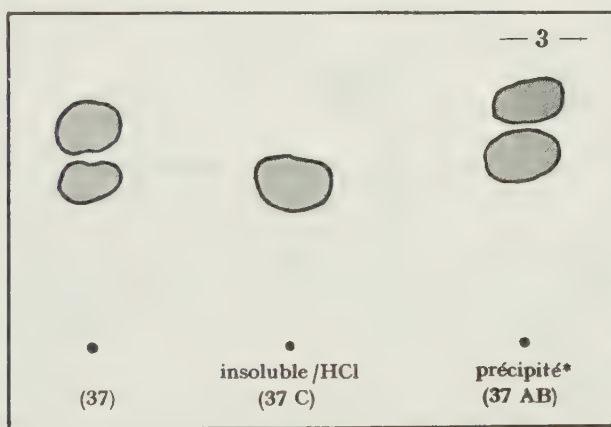
constituant de (37), est la tétrahydroxy-1,5,7,8 méthyl-3 tétrahydro-2,3,4,5 1*H*-benzazépine-3 one-2 pure (37 C) :



Par la suite, nous avons également obtenu ce produit (37 C) par condensation de l'adrénaline avec le glyoxylate de méthyle.

D) MISE EN ÉVIDENCE DE DEUX ACIDES ISOMÈRES.

Par concentration du filtrat chlorhydrique précédent et neutralisation, on obtient un précipité donnant deux taches en chromatographie :

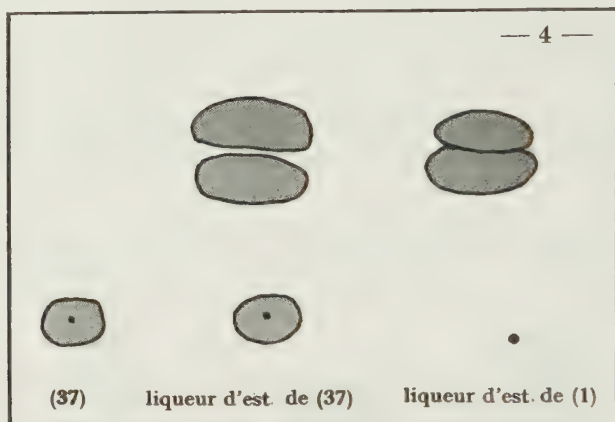


On observe une bande acide et une bande amide en I.R., et un seul pic N-méthyle en R.M.N. (ce qui signifie que la benzazépinone (37 C), décelée aux I.R., n'est présente qu'en proportion inférieure à 5 %).

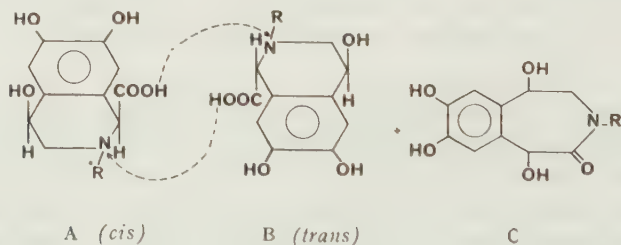
Par des recristallisations successives, on appauvrit considérablement le mélange en (37 C) (sans toutefois l'éliminer complètement), mais on observe toujours les deux mêmes taches en C.C.M. La similitude de celles-ci avec celles révélées par (1), (22) ou (30) nous a fait supposer

(*) à partir du filtrat HCl.

que (37) était constitué par un mélange de (37 C) et du sel réciproque (37 AB) des acides *cis*- et *trans*- trihydroxy-4,6,7 tétrahydroisoquinaldiques, la tache inférieure de (37 AB) étant confondue avec la tache de (37 C). Nous l'avons confirmé par l'estérification de (37) à l'aide de méthanol chlorhydrique, qui nous a fourni un mélange de deux esters : la C.C.M. (dans le chloroforme-méthanol) de la liqueur d'estérification révèle deux taches tout à fait analogues à celles qui sont révélées dans les mêmes conditions à partir de la liqueur d'estérification de (1), et qui correspondent aux deux esters *cis* et *trans* (2 A) et (2 B) (les acides non estérifiés ne migrent pas dans ces conditions).



Par analogie, nous en concluons que (37) est le mélange (37 AB) + (37 C) dans lequel la benzazépinone (37 C) syncristallise avec le sel réciproque (37 AB) des acides *cis* (forme bateau) (37 A) et *trans* (forme demi-chaise) (37 B).

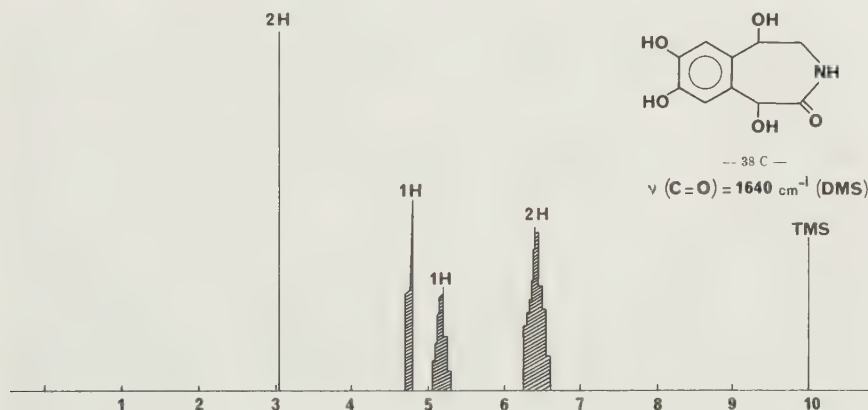


37 AB + C

- | | |
|--------------------|--|
| (37) = (37 AB + C) | (R = CH ₃) |
| (38) = (38 AB + C) | (R = H) |
| (39) = (39 C) | (R = <i>iso</i> -C ₃ H ₇) |

— La *noradrénaline* et l'*isoprénaline* réagissent avec l'acide glyoxylique en donnant avec de bons rendements (de l'ordre de 80 %) les tétrahydrobenzazépinones respectives (38 C) et (39 C), aisément isolées à l'état pur, et seulement de faibles quantités (1^{er} cas) ou des traces infimes (2^e cas) des acides tétrahydroisoquinaldiques.

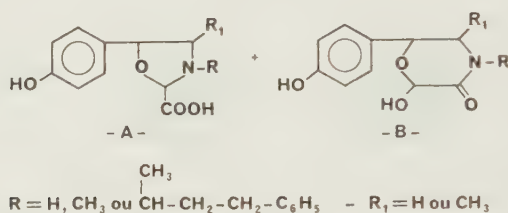
En effet, le spectre I.R. de (38 C) fait apparaître, à 1660 cm^{-1} dans le KBr et à 1640 cm^{-1} dans le DMS, une seule bande, et on note l'absence totale d'une bande à 1710 cm^{-1} qui eût caractérisé le groupement carboxylique. En outre, l'intégration du spectre R.M.N. en solution dans un mélange DMS- d_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ correspond à deux protons aromatiques pour 4 protons saturés. De même, le spectre I.R. de (39 C) contient une bande amide à 1640 cm^{-1} .



Par ailleurs, si l'on concentre les eaux mères de la préparation de (38), on obtient un produit cristallisé présentant aux I.R., outre la bande amide à 1640 cm^{-1} , une bande acide à 1710 cm^{-1} , tandis que nous n'avons pas pu obtenir, dans la préparation de (39), de fraction présentant plus qu'une légère inflexion vers $1720\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$.

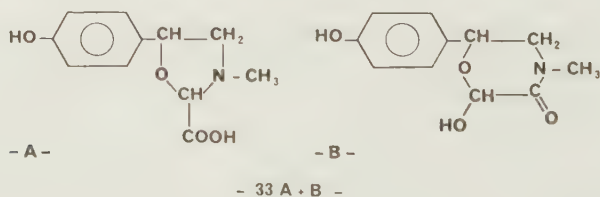
2) LES HYDROXY-4 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

La synéphrine, la buphénine et la *p*-hydroxyéphédrine ont réagi avec l'acide glyoxylique monohydraté en formant un mélange sensiblement à parties égales d'hydroxymorpholinone et d'acide oxazolidinecarboxylique :



La formation aisée d'oxazolidines par action des aldéhydes sur les aminoalcools-1,2 est connue depuis longtemps [10, 85]. On trouve aussi dans la littérature de nombreuses descriptions de préparation de morpholinones analogues à ces hydroxy-2 morpholinones-3 par condensation d'aminoalcools-1,2, avec les esters phénylglyoxyliques [14, 15, 16, 17].

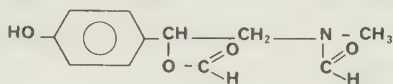
2 - a) La *SYNÉPHRINE* ou (hydroxy-4 phényl)-1 méthylamino-2 éthanol se transforme sous l'action de l'acide glyoxylique en un produit (33 A + B), constitué de deux composés syncristallisés isomères, l'acide *p*-hydroxyphényl-5 méthyl-3 oxazolidinecarboxylique-2 (A) et la *p*-hydroxyphényl-6 hydroxy-2 méthyl-4 morpholinone-3 (B).



Étude de structure.

Les résultats analytiques correspondent à une structure cyclique isomère de celle du dérivé diformylé : $C_{11}H_{13}NO_4$, ce qui exclut d'emblée la formation d'un sel, d'hémiacétal, d'hémiacétal ou d'acide mandélique.

En considérant, d'une part, les conditions extrêmement douces de la réaction, et d'autre part, la fragilité assez grande du produit, nous avons été amenés à écarter la structure :



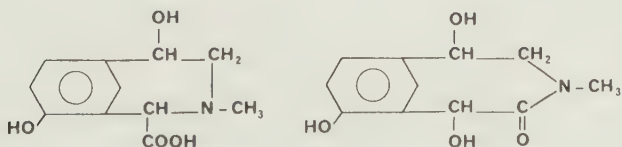
Nous avons pu, en effet, montrer que la C.C.M. ou l'électrophorèse du composé régénèrent les produits de départ : les chromatogrammes de (33) correspondent à ceux de la synéphrine et de l'acide glyoxylique.

En outre, dans le but de fractionner éventuellement les produits, nous avons tenté de traiter (33) par l'acide chlorhydrique dilué, espérant transformer l'acide oxazolidinecarboxylique en chlorhydrate, tandis que l'hydroxymorpholinone, lactame non basique, ne se salifierait pas. Mais au lieu du résultat attendu, nous avons retrouvé le chlorhydrate de synéphrine.

Par ailleurs, nous avons constaté par la suite (voir 3 - c), que la formylation des phényléthanolamines par l'acide glyoxylique s'effectue, en général, dans des conditions plus drastiques.

D'après les règles classiques régissant l'activation du noyau aromatique, l'OH phénolique induit une fixation ou une cyclisation en *ortho* et en *para* : cette dernière position étant occupée par la chaîne, seuls les sites en *ortho* pourraient donner lieu à une réaction de condensation. Ainsi, les cycles envisagés ne peuvent être ni isoquinoléiques, ni benzazépiniques (la condensation serait en *méta*).

Une condensation en *ortho* pourrait donner lieu à la formation, peu probable, de bases de Mannich ou de mandérolactames, d'un type particulier :



Compte tenu des antécédents décrits par BERGMAN [10] et BIEKERT [14, 15, 16, 17], nous étions amenés à penser que le résultat de la condensation devait être plutôt un acide oxazolidinecarboxylique ou une hydroxymorpholinone, ou peut-être les deux.

Si les deux structures existaient, il était logique de tenter d'estérifier (33) par une méthode très douce, de telle sorte que la forme acide soit transformée en ester ; ainsi, les deux produits constituant (33) auraient cessé d'être isomères, ce qui pourrait faciliter leur séparation.

Même en utilisant la méthode classique de méthylation par le diazométhane de PECHMANN [107], nous n'avons pu obtenir l'ester. Tout s'est passé comme si les produits s'oxydaient par l'intermédiaire de leur fonction phénol.

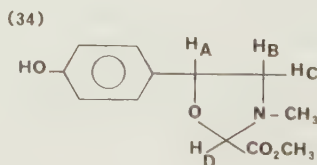
Pourtant, nous avons poursuivi des essais tendant à obtenir séparément les constituants de (33) ou leurs dérivés immédiats, mais cette fois-ci par condensation directe du glyoxylate de méthyle et de la synéphrine, afin de synthétiser concurremment l'hydroxymorpholinone et l'ester méthylique de l'acide oxazolidinecarboxylique.

Nous avons pu obtenir le *p*-hydroxyphényloxazolidinecarboxylate de méthyle (34 A), en quantité faible, en extrayant à l'éther le résidu sec d'une solution alcoolique renfermant la synéphrine et le glyoxylate de méthyle ; le produit a été recristallisé dans l'eau. Nous pensons avoir isolé à partir d'une solution aqueuse acide de glyoxylate de méthyle et de synéphrine un peu de *p*-hydroxyphénylhydroxymorpholinone (33 B), sous forme de paillettes cristallisées, analytiquement isomères de (33), mais fondant plus haut.

Étant donné l'instabilité de ces structures, qui régénèrent très facilement leurs constituants, et leur intérêt purement théorique, nous n'avons pas essayé d'augmenter leur rendement ni de systématiser la réaction.

Nous avons opté pour ces structures, non seulement en fonction des résultats analytiques, d'après lesquels l'un des produits est isomère de (33) et l'autre correspond à l'ester méthylique de l'acide oxazolidinecarboxylique, mais encore à l'aide de l'étude spectrométrique I.R. et R.M.N. :

— Pour la structure :



Le spectre I.R. dans le KBr montre une seule bande ν (C = O) à 1760 cm^{-1} . (Cette bande se dédouble dans le DMS).

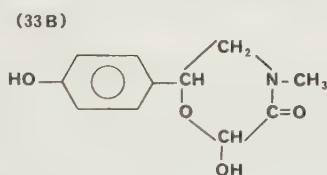
Le spectre R.M.N. dans le DMS- d_6 montre la présence d'un seul produit, avec les signaux suivants :

7,55 τ	(3 H)	N—CH ₃
6,30 τ	(3 H)	O—CH ₃
5,35 τ	(1 H)	H _D

Un système A_2B_2 pour les protons aromatiques (4 H par intégration).

Ces résultats s'accordent avec la structure proposée.

— En ce qui concerne la structure :



Le spectre I.R. montre uniquement une bande amide, à 1635 cm^{-1} dans le KBr et à 1655 cm^{-1} dans le DMS.

L'analyse du spectre R.M.N. dans le DMS- d_6 confirme que (33 B) est constitué par un isomère unique, possédant la structure ci-dessus :

7,17 τ	singulet	(3 H)	N—CH ₃
6,62 τ	doublet	(2 H)	$J = 7\text{ Hz}$ CH ₂ couplé avec le CH voisin.

Un ensemble de signaux (2 H au total) constitué par un triplet centré sur $4,37\text{ } \tau$ ($J = 7\text{ Hz}$) (CH couplé avec le CH₂) dont la composante aux champs forts est masquée par le pic (à $4,85\text{ } \tau$) du proton en α du OH.

Un système A_2B_2 (4 H) pour les protons aromatiques.

Si nous examinons isolément les valeurs de ces spectres I.R. et R.M.N., tout permet de conclure que nous sommes bien en présence d'une *p*-hydroxyphénylhydroxymorpholinone ; mais si nous superposons les spectres R.M.N. de ce produit et ceux qui sont obtenus lors de l'examen de (33) nous constatons un certain déplacement des signaux caractéristiques de cette structure, que l'on peut, peut-être, attribuer à une isomérisie.

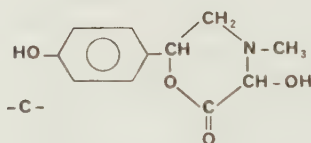
— Le spectre R.M.N. dans le DMS- d_6 des produits issus de la condensation de la synéphrine avec l'acide glyoxylique ne montre, aux champs faibles, aucun signal qui correspondrait au proton d'un

groupe —CHO . On peut donc rejeter la possibilité d'un dérivé diformylé monohydraté.

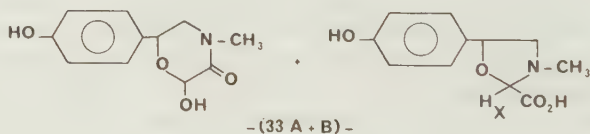
Ce spectre est, d'autre part, constitué par :

- deux pics N-méthyle à 7,52 et 7,45 τ , d'intensités sensiblement égales, se superposant au signal du DMS- d_6 (ce qui empêche l'intégration) ;
- deux pics à 5,45 et à 5,37 τ (provenant d'un couplage ou de deux protons distincts) ;
- un ensemble complexe et non analysable de signaux provenant du groupe —CH—CH_2 ;
- les protons aromatiques, dont les signaux sont partiellement masqués par une bande large due à un ou des protons acides, appartenant à la fonction phénol et éventuellement à un groupe carboxyle.

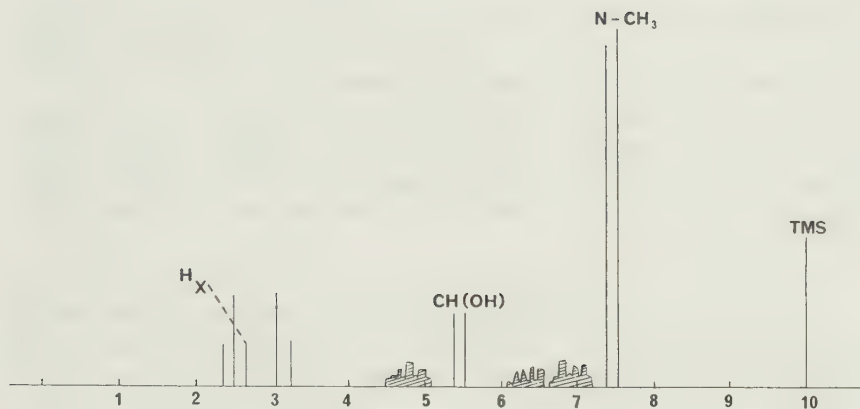
Effectivement, par addition d'une goutte d'acide trifluoroacétique, il y a coalescence aux champs faibles du signal de ce ou de ces protons acides avec celui du $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, et les protons aromatiques se présentent comme deux doublets, caractérisant sans ambiguïté un noyau benzénique *p*-disubstitué (système A_2B_2), ce qui permet de rejeter une structure isoquinoléique (qui donnerait un massif complexe), et il reste pour (33) trois structures possibles : (A), (B) (p. 40) et (C) :



avec, en outre, la possibilité d'une isomérisie géométrique pour chacun de ces trois produits.



$\nu (\text{C=O}) = 1720 \text{ et } 1650 \text{ cm}^{-1} \text{ (DMS)}$



La présence de deux pics N-méthyle indique, soit l'existence de deux isomères géométriques de l'une de ces structures, soit celle d'un mélange de deux produits.

Que (33) soit un mélange de deux substances distinctes est d'autre part confirmé par l'apparence des signaux aromatiques ; les deux doublets ne sont pas symétriques, l'un d'eux est élargi, avec diminution de la hauteur des pics ; il y a donc nettement superposition de deux systèmes A_2B_2 .

Par addition progressive d'acide trifluoroacétique dans la solution de (33) dans le DMS- d_6 , on observe que les signaux des N-méthyle se déplacent vers les champs faibles, tout en s'élargissant (en raison de la N-protonation), ce qui rend l'intégration possible. En prenant comme base d'intégration 3 protons pour l'ensemble des signaux des N-méthyle, on trouve que les deux pics observés initialement à 5,45 τ et 5,37 τ (et qui se déplacent progressivement vers les champs faibles par introduction de quantités croissantes de CF_3CO_2H) correspondent à 1 proton. D'autre part, on observe qu'au système de deux doublets caractérisant les protons aromatiques est superposée une autre absorption (inaltérée, elle, par introduction d'acide trifluoroacétique) ; l'intégration de l'ensemble du massif correspond grossièrement à 5 protons. Ainsi il existe dans (33) un proton très déblindé, ayant un déplacement chimique voisin de celui des protons aromatiques.

Afin d'interpréter les signaux à 5,37 et 5,45 τ , une deutération de (33) a été tentée. Mais le produit est très fragile et dès le début du reflux avec l'eau lourde, la solution se colore en rouge-violet. Une deutération par agitation 12 h à la température ambiante a été essayée, suivie d'une évaporation au bain d'eau à 40° sous 0,05 mm de Hg. Après deux échanges, le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , montre la coa-

lescence des deux signaux précédents en un pic unique décalé à 5,25 τ (le reste du spectre n'est pas modifié, si ce n'est un léger déplacement de l'ensemble des signaux vers les champs faibles).

Les deux pics à 5,37 et 5,45 τ proviennent ainsi d'un hydrogène couplé avec un groupe OH ($J = 6$ Hz) et le produit (33) contient le groupement $> \text{CH}-\text{OH}$, présent dans les structures (B) et (C) (le signal du OH est masqué par l'absorption complexe du groupement $\text{CH}-\text{CH}_2$).

Le spectre I.R., dans le KBr, ne montre aucune bande lactone, ce qui permet d'exclure (C). On observe uniquement une bande large à 1 640 cm^{-1} , caractérisant le groupe amide de (B). Mais le spectre I.R. dans le DMS contient, à côté de l'absorption précédente déplacée à 1 650 cm^{-1} , une bande large à 1 720 cm^{-1} , indiquant sans ambiguïté la présence d'une fonction acide (structure A). La disparition de cette absorption dans le KBr provient de ce que l'acide (A) doit exister à l'état solide entièrement sous forme de zwitterion.

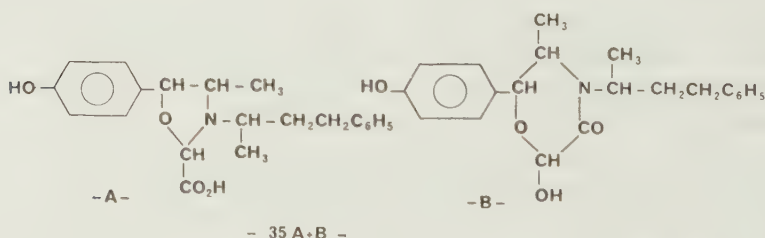
Dans le spectre R.M.N., le proton qui avait le même déplacement chimique que les protons aromatiques est donc celui en α du CO_2H .

En conclusion, (33) est égal à (33 A + B), mélange en proportions sensiblement égales des produits (33 A) et (33 B).

2 - b) La *BUPHÉNINE* ou (hydroxy-4 phényl)-1 (méthyl-1 phényl-3 propylamino)-2 propanol-1 se condense aisément à l'acide glyoxylique pour donner des composés syncrystallisés (35 A + B), présentant des structures identiques à celles obtenues à partir de la synéphrine (33 A + B).

Étude de structure.

Par analogie avec (33 A + B), (35) devait être un mélange des deux produits suivants :



Effectivement, l'analyse élémentaire du produit correspond à la condensation équimoléculaire des constituants avec perte de 2 H_2O ,

et les spectres I.R. et R.M.N. sont en accord avec les structures proposées :

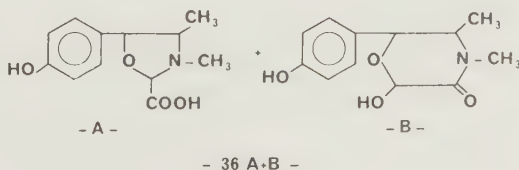
— Le spectre I.R., dans le KBr, présente une bande à $1\,640\text{ cm}^{-1}$, caractérisant le groupe amide de la morpholinone (B). En solution dans le DMS, on observe, par contre, une absorption à $1\,725\text{ cm}^{-1}$, absente dans le KBr, identifiant, sans ambiguïté, la fonction acide de A ; très élargie à la base, cette bande empêche de voir nettement l'absorption à $1\,640\text{ cm}^{-1}$.

— Le spectre R.M.N., dans l'acide trifluoroacétique, montre :

- deux doublets à $8,85\text{ }\tau$ ($J = 6\text{ Hz}$) et à $8,32\text{ }\tau$ ($J = 6\text{ Hz}$), correspondant aux deux CH_3 couplés avec les H fixés sur les mêmes atomes de carbone qu'eux ; avec un enregistrement étalé, le doublet aux champs forts est dédoublé, ce qui indique bien la présence de deux produits ;
- un massif aromatique comprenant l'un des doublets du système A_2B_2 (noyau benzénique *p*-disubstitué) ; aux champs plus faibles, un pic de forte intensité, attribuable aux protons aromatiques équivalents du groupe phényléthyle, masque le deuxième doublet du système A_2B_2 . L'intégration de l'ensemble de ce massif aromatique, par rapport aux signaux des méthyles, correspond à 9 protons, ce qui démontre l'absence de cyclisation sur le noyau phénolique.

L'étude du spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , est rendue difficile par la faible solubilité du produit. On observe également deux doublets à $9,31\text{ }\tau$ ($J = 7\text{ Hz}$) et à $8,86\text{ }\tau$ ($J = 7\text{ Hz}$) correspondant aux CH_3 , mais ici, même l'enregistrement étalé ne permet pas d'observer un dédoublement des signaux ; par contre, le système A_2B_2 est légèrement dédoublé, confirmant la présence dans (35) de deux produits distincts (35 A) et (35 B), de telle sorte que $(35) = (35\text{ A} + \text{B})$.

2 - c) La *PARAHYDROXYÉPHÉDRINE* ou (hydroxy-4 phényl)-1 méthylamino-2 propanol-1, homologue inférieur de la buphénine, réagit aisément avec l'acide glyoxylique pour donner un mélange à parties sensiblement égales d'acide oxazolidinecarboxylique et d'hydroxymorpholinone (36 A + B).



Étude de structure.

La grande analogie existant entre la buphénine et la *p*-hydroxy-éphédrine, et les résultats analytiques, comparables dans les deux cas, nous laissent supposer que tout se passe d'une façon identique avec ces deux bases.

Toutefois, nous avons préféré vérifier, par des mesures spectro-métriques I.R. et R.M.N., les principales caractéristiques de ces structures.

Les absorptions sont identiques, tant sur l'échantillon anhydre que sur celui qui renferme deux molécules d'eau de cristallisation :

— on voit apparaître une bande large à $1\,715\text{--}1\,730\text{ cm}^{-1}$, dans le DMS, disparaissant dans le KBr (formation de zwitterion), qui correspond à un $\text{C} = \text{O}$ acide. On observe également une absorption de plus faible intensité à $1\,650\text{ cm}^{-1}$, dans le DMS et dans le KBr, correspondant à un $\text{C} = \text{O}$ amide.

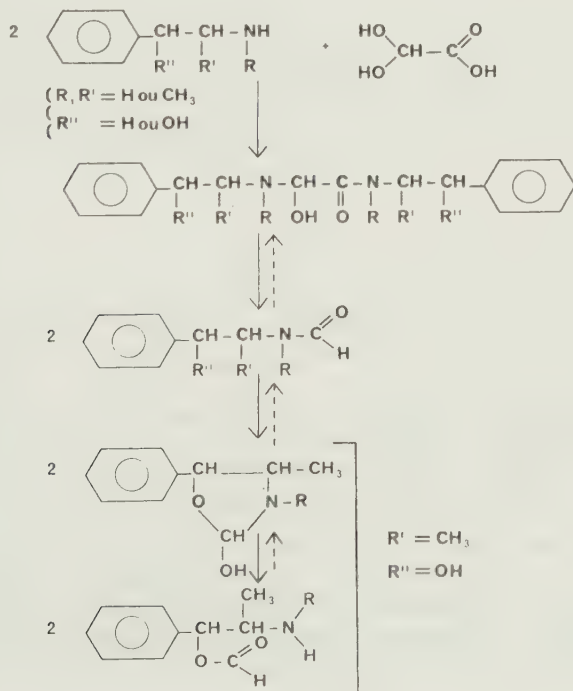
L'étude du spectre R.M.N. permet d'éliminer à la fois la structure isoquinoléique et la structure azépinique. En effet, les protons aromatiques se présentent sous forme de deux doublets (système A_2B_2) caractéristiques du noyau aromatique *p*-disubstitué.

Le spectre R.M.N. est, d'autre part, analogue à celui observé dans le cas de (33 A + B) (synéphrine + acide glyoxylique), et on peut conclure que (36) est bien un mélange d'acide oxazolidinecarboxylique et d'hydroxymorpholinone.

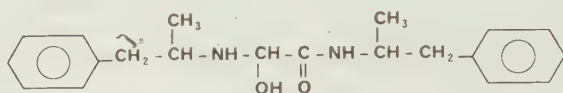
3) LES PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

L'halostachine, l'éphédrine, la N-cyclohexylphényléthanolamine, ainsi qu'une phénylalkylamine, l'amphétamine, ont conduit, sous l'action de l'acide glyoxylique, à des produits correspondant analytiquement à la monoformylation, et parfois à la diformylation, de l'amino-alcool ou de l'amine mis en jeu. L'acide glyoxylique semble se comporter alors comme son isomère hypothétique, l'anhydride formique. Pourtant, nous verrons par la suite que, si nous effectuons la formylation directe de ces amino-alcools par l'acide formique en présence d'anhydride acétique, nous n'obtenons pas toujours les mêmes résultats qu'avec l'acide glyoxylique.

Ainsi, à la formation du dérivé « formylé » ou « diformylé » peut s'ajouter ou se substituer celle d'un ou de plusieurs isomères, de telle sorte que la réaction que nous pensions simple au début est, en réalité, très complexe, d'autant plus que les matières premières peuvent elles-mêmes être un mélange d'isomères. Étant donné les produits intermédiaires qui ont été isolés et définis, nous croyons possible de proposer un schéma général des réactions, qui, selon l'amino-alcool de départ, peut se dérouler de façon plus ou moins complète.



3 - a) L'AMPHÉTAMINE ou phényl-1 amino-2 propane se condense, à froid, à l'acide glyoxylique pour donner un hémiaminalamide stable et cristallisé, à température ordinaire (40).



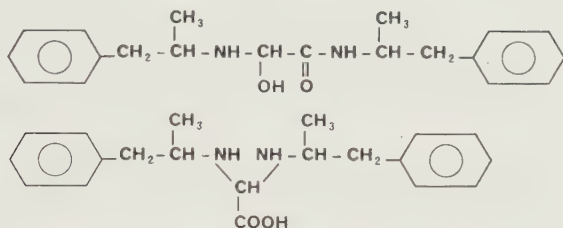
Étude de structure.

Comme dans le cas des phényléthanolamines substituées sur le noyau aromatique par des OH, nous avons d'abord utilisé pour faire la réaction un mélange équimoléculaire d'acide glyoxylique et d'amphétamine, qui a donné une substance huileuse ayant tendance à se décarboxyler, cristallisant difficilement et seulement dans la mesure où l'on prend la précaution de refroidir pendant l'opération (Rdt : 18 %).

L'analyse élémentaire du produit obtenu correspond exactement à celle du dérivé monoformylé. Aussi, avons-nous pensé que l'acide glyoxylique pouvait peut-être réagir comme son isomère hypothétique, l'anhydride formique. Nous avons alors utilisé dans la préparation une molécule d'acide pour deux molécules de base, ce qui eut pour conséquence de faciliter la réaction, puisque le produit (40) cristallisait spontanément avec un rendement de 85 %.

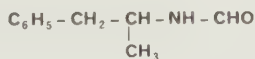
Puis nous avons tenté de formyler l'amphétamine par la méthode classique (acide formique + anhydride acétique [31, 44, 71]). Cette opération, faite à froid, a fourni une huile que nous avons privée de son excès de réactifs par dessiccation sous vide à 45°. Le résidu sirupeux a été séparé en deux parties : l'une a donné, par trituration dans l'éther, un précipité cristallin (41) (F = 118-120°), très soluble dans l'eau, correspondant analytiquement au formiate d'amphétamine ; la deuxième partie du résidu sirupeux, soumise à une distillation sous vide, s'est séparée en deux fractions : l'une passant à 118°/0,5 mm, qui cristallise en donnant un produit rigoureusement identique à (41), et une deuxième fraction qui reste liquide, distillant à 150° sous la même pression et correspondant analytiquement au dérivé formylé (42). Mais (40) et (42), bien qu'ils fournissent des analyses élémentaires identiques, sont physiquement différents, puisque l'un est solide et l'autre liquide.

Nous avons alors supposé que (42), provenant de la formylation de l'amphétamine, était la formylamphétamine, mais que (40), provenant de la réaction de l'acide glyoxylique avec deux molécules d'amphétamine, avait un poids moléculaire double. Deux structures étaient possibles : hémiaminal-amide ou aminal-acide carboxylique (acide diaminoacétique). L'étude des spectres I.R. et R.M.N. confirme la première de ces structures :



L'examen du spectre I.R. de (40), s'il met en évidence une bande amide à 1630 cm^{-1} dans le KBr, ne montre pas de bande acide, et l'analyse R.M.N. dans le DMS- d_6 indique l'absence d'absorption vers 2τ , ce qui exclut le groupement N-formyle.

Par contre, en solution dans l'acide trifluoroacétique, le produit (40) présente un signal à $2,18\tau$, dont l'intégration correspond bien à un proton par rapport au signal du CH_3 ($8,31\tau$, doublet, $J = 7\text{ Hz}$), ce qui identifie, sans ambiguïté, le dérivé monoformylé provenant d'une dissociation du dimère par CF_3COOH :



Cette dissociation n'est pas totale, car on observe dans le spectre un deuxième signal C- CH_3 plus intense que le précédent à $8,50\tau$ (doublet, $J = 6\text{ Hz}$), que l'on doit très vraisemblablement attribuer à une structure hémiaminal-amide, en accord avec les résultats I.R.

La fraction (41) ($E_{b,0.5} = 118^\circ$; $F = 118-120^\circ$) a des spectres R.M.N. et I.R. correspondant à ceux du formiate. Le spectre I.R., dans le DMS, présente un signal de faible intensité à 1655 cm^{-1} qui pourrait correspondre à la vibration de déformation du NH_2^+ . L'étude R.M.N., dans le DMS- d_6 , montre deux signaux à $1,47\tau$ [$1\text{ H (HCOO}^-)$]

et à 1,70 τ (NH_2^+ disparaissant par acidification) ; l'intégration de ce dernier signal se rapproche de 3 H, ce qui pourrait provenir de la présence d'eau dans le produit.

La fraction (42) est, sans aucun doute, la formylamphétamine : en I.R., bande amide à 1 660-1 670 cm^{-1} dans le DMS et, en R.M.N., signal à 2,00 τ , caractérisant le groupe CHO.

En conclusion, nous avons obtenu, par action directe de l'acide glyoxylique sur l'amphétamine, un hémiaminalamide constitué entre deux molécules d'amphétamine (40), vraisemblablement susceptible de se transformer en dérivé formylé, en milieu acide à chaud, et de donner, par distillation en milieu neutre, de l'amphétamine.

En outre, la formylation directe de l'amphétamine nous a conduit à la formylamphétamine (42) et au formiate d'amphétamine (41).

3 - b) L'*HALOSTACHINE* ou phényl-1 méthylamino-2 éthanol se condense ou réagit, à froid, avec l'acide glyoxylique, que l'on mette en présence une molécule d'acide glyoxylique pour une molécule d'halostachine ou deux molécules d'halostachine pour une molécule d'acide glyoxylique, en donnant une huile. On constate que si l'on applique à l'halostachine la méthode classique de formylation déjà utilisée dans le cas de l'amphétamine (*), on obtient une huile.

Nous verrons que ces huiles, après traitement par des solvants ou après distillation, fournissent divers composés dont certains sont identiques entre eux, même si leur origine peut être différente.

Il nous paraît judicieux, étant donné la complexité de ces réactions qui est augmentée par la présence vraisemblable d'un isomère de position dans la matière première (**), de rassembler dans un tableau les résultats obtenus :

(*) Cf. p. 50.

(**) Nous avons fabriqué nous-même la matière première par action de la méthylamine sur l'oxyde de styrolène [131].

	ANALYSE CORRESPONDANT A	STRUCTURES ÉTABLIES
1 mol. Halostachine + 1 mol. Acide glyoxylique	Huile Ether (43) → Solide → F = 95° Huile cristal. dans alcool → F = 165°	Monoformylé (44) <chem>c1ccccc1C(O)CN(C)C=O</chem> ----- Diformylé (45) <chem>c1ccccc1O[C@H]2CCN(C)C(=O)[C@@H](O)2</chem> + <chem>c1ccccc1O[C@H]2CCN(C)C(=O)[C@@H](C(=O)O)2</chem>
Halostachine + Acide formique Anhydride acétique	Huile Ether → Solide recristal. acétone F = 95° Huile → Eb _{0,3} = 140° distillation → Huile → Eb _{0,3} = 170°	Monoformylé (44) <chem>c1ccccc1C(O)CN(C)C=O</chem> ----- non étudié (peut-être le formiate ?) ----- Diformylé (46) <chem>c1ccccc1C(=O)N(C)C=O</chem>
1 mol. Acide glyoxylique + 2 mol. Halostachine	Huile distil. → Solide → F = 95° Eb _{0,2} Huile 170° → Ether → Solide → F = 95° Huile → Eb _{0,3} = 140° Huile → Diformylé (46) Eb _{0,5} = 170°	Halostachine <chem>c1ccccc1C(O)CN(C)C</chem> ----- Monoformylé (44) <chem>c1ccccc1C(O)CN(C)C=O</chem> ----- non étudié (peut-être le formiate ?) ----- Diformylé (46) <chem>c1ccccc1C(=O)N(C)C=O</chem>

Étude de structure.

Les résultats contenus dans le tableau ci-dessus font ressortir que le produit (44) est bien la formylhalostachine, et que les produits (45) et (46) sont, d'après l'analyse élémentaire, des isomères corres-

pendant à un dérivé diformylé, mais ayant des propriétés physiques différentes, ce qui induit à penser que l'un est le véritable diformylé et l'autre son isomère, peut-être le mélange de la morpholinone et de l'acide oxazolidinecarboxylique.

Les études spectrales I.R. et R.M.N. confirment et précisent ces résultats :

— (44) - Le spectre I.R. contient deux bandes amide à $1\ 630$ et $1\ 640\text{ cm}^{-1}$ dans le KBr et une bande élargie à $1\ 655\text{--}1\ 665\text{ cm}^{-1}$ dans le DMS.

Le deuxième produit est très vraisemblablement un isomère de position, provenant du deuxième mode possible d'ouverture de l'oxyde de styrolène (voir note p. 52).

Le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , confirme la présence de deux produits avec prédominance nette du dérivé formylé de l'halostachine : signal du groupe NCHO à $2,15\ \tau$; le même proton de l'isomère résonne à $2\ \tau$.

— (45 A + B) - Le spectre I.R., dans le KBr, montre une bande très élargie à $1\ 640\text{ cm}^{-1}$. Dans le DMS, on observe deux larges bandes à $1\ 630\text{--}1\ 640\text{ cm}^{-1}$ (C = O amide) et à $1\ 710\text{--}1\ 730\text{ cm}^{-1}$ (C = O acide). Le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , ne contient, d'autre part, aucun signal dans la région de $2\ \tau$, indiquant l'absence du groupe -CHO dans le produit étudié. (45 A + B) serait ainsi un mélange d'hydroxymorpholinone (45 A) et d'acide oxazolidinecarboxylique (45 B).

Le spectre R.M.N. ne présente cependant pas de signaux distincts correspondant à ces deux structures (on ne voit, par exemple, qu'un seul pic N-méthyle). Mais cela provient peut-être de ce que toutes les absorptions sont très élargies, certainement parce que l'halostachine de départ est, comme nous l'avons déjà signalé à propos de (44), un mélange d'isomères de position.

— (46) - Le spectre I.R., dans le DMS, présente un sommet à $1\ 660\text{ cm}^{-1}$ (C = O amide), une inflexion à $1\ 710\text{ cm}^{-1}$, et une bande à $1\ 740\text{ cm}^{-1}$ (C = O acide ou ester). Le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , fait apparaître deux résonances à $2,13$ et $2,00\ \tau$ correspondant à des groupements-CHO. Le produit contient bien le dérivé diformylé, accompagné vraisemblablement de son isomère de position (2 pics N-méthyle). Cependant, la complexité du spectre, qui contient deux autres pics N-méthyle de plus faible intensité, indique que les dérivés diformylés sont probablement accompagnés des produits d'acétylation.

3 - c) La (—) *ÉPHÉDRINE* se condense à froid avec l'acide glyoxylique pour donner un produit cristallisé (47), correspondant analytiquement à la formyléphédrine (*). Mais VENKATRAMANABATH et MC CARTHY [138] décrivent la formyléphédrine, résultant de l'action du chloral sur cet alcaloïde, comme étant une huile ($E_b_1 = 168-174^0$). Aussi avons-nous, de notre côté, tenté de formyler directement l'éphédrine par l'anhydride acétique et l'acide formique, ce ce qui nous a conduits à trois dérivés (48), (51), (52), dont l'un (48) correspond analytiquement à la formyléphédrine, mais présente des propriétés physiques différentes du produit décrit par VENKATRAMANABATH et al.

Quelle que soit la méthode utilisée, nous pensons qu'il se produit une épimérisation partielle que nous avons pu constater pour les produits (47) et (48), et nous supposons que la distillation du produit (47), en milieu légèrement acide, conduirait à un produit analogue à celui qui est décrit par VENKATRAMANABATH et al., mais renfermant vraisemblablement, à côté de la (—) formyléphédrine, de la (+) formylpseudoéphédrine.

L'épimérisation de l'éphédrine par acylation est connue depuis longtemps. Ainsi, E. FOURNEAU et S. KANAO [47] écrivaient en 1924 : « La pseudoéphédrine (isoéphédrine) traitée par l'acide chlorhydrique s'isomérise (...) en partie en éphédrine. Il s'agit donc là de deux stéréoisomères partiellement transformables l'un dans l'autre. L'anhydride acétique par contre isomérise quantitativement l'éphédrine en la transformant en acétylpseudoéphédrine [48] ».

Enfin, nous avons condensé l'éphédrine avec le glyoxylate de méthyle, mais cette fois en proportions équimoléculaires, dans l'espoir de favoriser la formation d'une morpholinone (49), peut-être même de l'oxazolidinecarboxylate de méthyle.

Il nous paraît utile de rassembler dans un tableau succinct les différentes opérations réalisées et les structures auxquelles nous sommes parvenus :

(*) La réaction se fait avec un bon rendement si on utilise une molécule d'acide glyoxylique pour 2 molécules d'éphédrine.

Étude de structure.

Dans le cas de l'éphédrine, on pouvait s'attendre à ce que l'OH alcoolique soit plus activé que celui des phényléthanolamines. En effet, le CH₃ en 2 de la chaîne pouvait avoir une action inductive sur cet OH, remplaçant, en quelque sorte, celle du OH en *para* des *p*-hydroxy-phényléthanolamines. Effectivement, nos résultats montrent que l'O de la fonction alcoolique est un site assez actif.

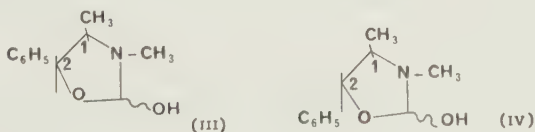
Le produit (47) résultant de l'action de l'acide glyoxylique sur l'éphédrine est analytiquement isomère de (48), résultant de l'action de l'acide formique et de l'anhydride acétique sur ce même alcaloïde, mais l'un des produits est huileux, et l'autre cristallisé.

L'examen I.R. de (47) ne montre aucune vibration de valence C = O, aussi bien dans le KBr que dans le DMS. Par contre, celui de (48) présente, dans les mêmes conditions, une absorption vers 1660 cm⁻¹, caractéristique de la fonction amide.

Il ne nous était pas possible d'aller plus avant sans avoir recours à la R.M.N., qui a apporté un certain nombre de précisions aux hypothèses formulées :

— (47) - Le spectre R.M.N., dans le DMS-d₆, est complexe (l'addition d'acide trifluoroacétique ne provoque aucune modification importante) : trois doublets C-CH₃ (dont deux presque superposés aux champs les plus forts) et deux pics N-méthyle. La comparaison avec le spectre de l'éphédrine montre qu'il n'y a pas dissociation, même partielle, de (47) dans le DMS [le doublet du C-CH₃ de l'éphédrine ne se superpose à aucun des signaux de (47)]. Aucune absorption n'apparaît d'autre part dans la région 2 τ, ce qui confirme l'absence du groupe N-CHO.

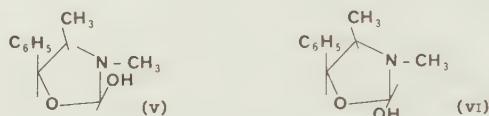
Ces résultats pourraient s'interpréter par la présence des deux isomères géométriques (par rapport au C₆H₅ et au CH₃) (III) et (IV) d'une hydroxy-2 oxazolidine ou oxazolidinol-2 :



Dans l'isomère *cis* (III), le CH₃ serait blindé par le phényle, et apparaîtrait aux champs les plus forts ; en outre, sa multiplicité serait plus grande que le doublet normalement attendu, par couplage virtuel avec le proton fixé sur le même carbone C₁ (couplage virtuel rendu possible par le couplage important entre ce proton et le proton en *cis*

fixé sur C₂ ; dans les produits cycliques de ce type, on a, en effet, généralement $J_{HH}^{cis} > J_{HH}^{trans}$).

Dans cette hypothèse, l'action de l'acide glyoxylique provoquerait une épimérisation partielle de l'éphédrine. Celle-ci paraît assez surprenante, étant donné le mode opératoire utilisé pour la condensation. Si l'on suppose cependant que la formation de l'oxazolidine s'accompagne de la conservation de la configuration initiale, les deux isomères géométriques (V) et (VI) qui peuvent prendre naissance



ne permettent pas à eux seuls de rendre compte de la multiplicité des signaux des C-méthyles.

Il faudrait vraisemblablement que le mélange de (V) et de (VI) soit accompagné de l'un des deux isomères *trans* (IV) (avec superposition accidentelle de deux pics N-méthyle), c'est-à-dire que de toute façon interviendrait une épimérisation partielle de l'éphédrine. Quelle que soit l'hypothèse adoptée, l'intégration du spectre donne des résultats cohérents : en intégrant l'ensemble des signaux C-CH₃ et N-CH₃ respectivement par rapport aux protons aromatiques, on trouve bien un rapport 3 : 3 : 5. Du reste, la formation d'oxazolidinol a été supposée par M. BERGMANN [cité par 10] dans les transpositions réciproques des N-acylaminoalcools en sels des O-acylesthers.

— (48) - Un échantillon huileux montre deux absorptions dans le DMS à 1 655 et 1 700 cm⁻¹, tandis que pour un autre échantillon, partiellement cristallisé, ces bandes apparaissent à 1 660 et 1 720 cm⁻¹. Ces deux échantillons donnent, dans le DMS-d₆, des spectres R.M.N. très complexes qui, aux intensités relatives près, sont très voisins. On observe en particulier aux champs forts quatre doubles C-CH₃ et quatre pics dans la région 2 τ.

Les résultats I.R. et R.M.N. (absorption I.R. vers 1 660 cm⁻¹, pic vers 2 τ) correspondent à la présence d'un groupe N-CHO.

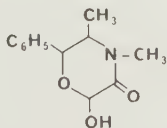
Comment interpréter l'absorption à 1 700-1 720 cm⁻¹ ? Les cristaux, séparés de la partie huileuse, donnent, dans le KBr, le même spectre que dans le DMS avec les absorptions caractéristiques à 1 660 et 1 720 cm⁻¹. La persistance à l'état solide de ce pic à 1 720 cm⁻¹ indique qu'il ne peut correspondre à un carboxyle. Les signaux dans la région 2 τ font finalement conclure à la présence du groupe O-CHO.

Il apparaît donc que l'huile résultant de l'action, à froid, de l'anhydride acétique et de l'acide formique donne des résultats différents selon qu'elle est traitée par l'éther ou soumise à la distillation. Dans le premier cas, on sépare, grâce à l'éther, un solide cristallin qui a les caractères et l'analyse d'un sel — c'est le formiate (51) — tandis que l'huile résiduelle ($Eb_{0,1} = 170-180^\circ$), privée d'éther, a une analyse qui se rapproche de celle du N, O-diformylé, vraisemblablement accompagné d'un peu de O- et de N-formylés. Dans le deuxième cas, la distillation directe de cette huile fournit encore le formiate (51) et une huile (48) ($Eb_{0,25} = 165-167^\circ$), qui est le mélange de dérivés N- et O-formylés (avec épimérisation partielle), sans que l'on puisse exclure, en outre, la présence de formes cycliques identiques à celles constituant (47). Ce qui est, notons-le, tout à fait conforme aux suppositions de BERGMANN évoquées lors de l'étude de (47).

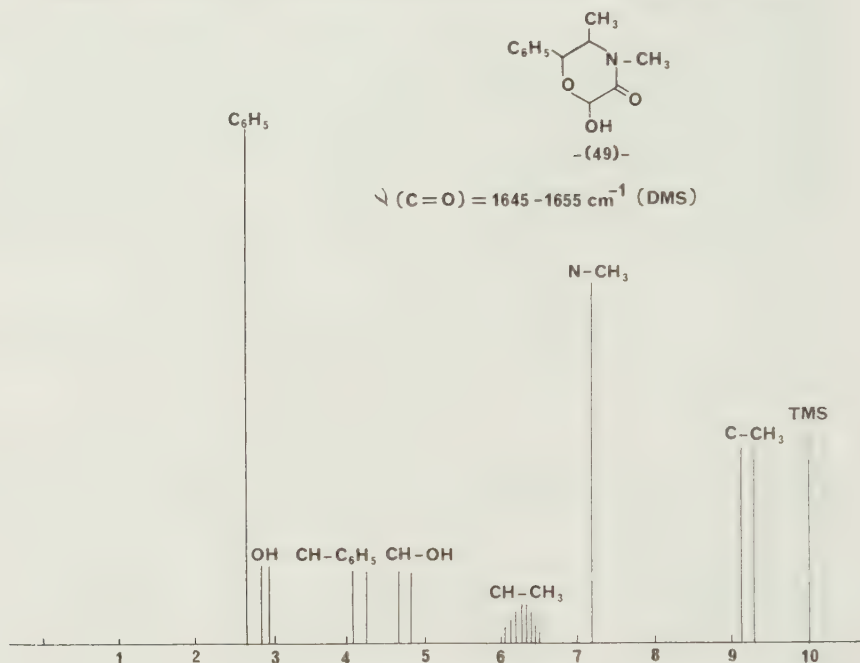
En outre, il nous a paru intéressant de condenser le glyoxylate de méthyle avec l'éphédrine, à pH voisin de la neutralité, espérant, par la fonction ester, faciliter la formation d'amides cycliques et obtenir sans difficulté, sous l'influence du groupement méthyle en α de l'azote, des produits analogues à ceux qui sont obtenus à partir des *p*-hydroxyphényléthanolamines, mais peut-être plus stables et susceptibles de présenter ainsi des propriétés propres au noyau de la morpholine.

De cette réaction, nous avons pu séparer deux produits, dont l'un, solide (49), correspond analytiquement à la condensation de l'éphédrine avec l'acide glyoxylique monohydraté, avec perte de 2 H_2O , et présente une bande amide à $1645-1655\text{ cm}^{-1}$ aux I.R. (KBr et DMS) ; selon toute vraisemblance, il s'agit de l'hydroxymorpholinone. La deuxième fraction, liquide (50), montre 3 absorptions ; l'une à 1655 cm^{-1} ($C=O$ amide) et deux autres à $1735-1755\text{ cm}^{-1}$ ($C=O$ ester).

Les spectres R.M.N., dans le $DMS-d_6$, identifient sans ambiguïté (49) à l'hydroxymorpholinone, ayant vraisemblablement, en ce qui concerne le C_6H_5 et le CH_3 , la même configuration que celle de l'éphédrine :



Enregistrement du spectre R.M.N. de (49) dans le DMS-d₆ :

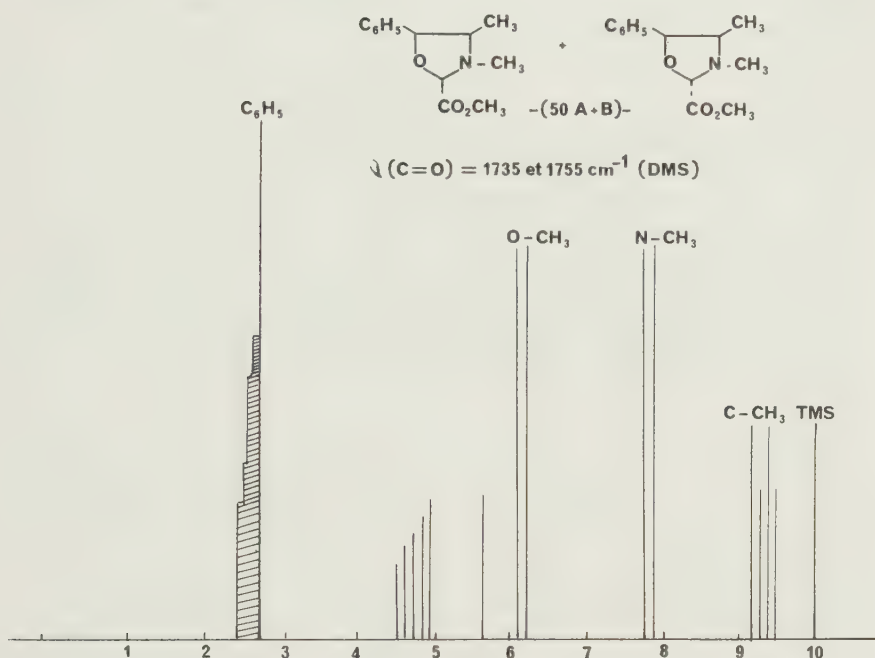


Signaux : 9,20 τ (3 H), doublet ($J = 7 \text{ Hz}$) C-CH₃ (le blindage important de ce signal est en accord avec la conservation de la configuration de l'éphédrine),
 7,13 τ (3 H), singulet N-CH₃,
 6,33 τ (1 H), multiplet CH-CH₃,
 4,82 τ (1 H), doublet ($J = 6 \text{ Hz}$) CH-OH (devient un singulet par acidification),
 4,52 τ (1 H), doublet ($J = 4 \text{ Hz}$) CH-C₆H₅,
 2,85 τ (1 H), doublet ($J = 6 \text{ Hz}$) OH (ce signal disparaît par acidification),
 2,67 τ (5 H), singulet C₆H₅.

Par contre, le spectre R.M.N., dans le DMS-d₆, de (50) est complexe. Il n'y a pas de résonance vers 2 τ , ce qui indique l'absence d'un groupe CHO. En outre, on constate la présence de deux pics N-méthyle, de deux absorptions C-CH₃ (doublet) et de deux pics O-CH₃, révélant la présence de deux constituants.

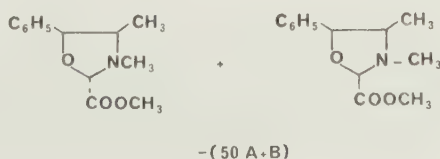
Les pics N-méthyle sont à des emplacements différents de ceux de la morpholinone précédente (49). Ainsi, la morpholinone dont la présence est démontrée par la bande amide en I.R. est à une concentration inférieure à 5 %, puisqu'elle n'apparaît pas en R.M.N.

Mais la présence de nombreux signaux de faible intensité, difficilement interprétables, indique la non-homogénéité de (50) :



Aussi, à la faveur d'une nouvelle rectification de cette huile, avons-nous obtenu une fraction liquide ($E_{b,25} = 135^\circ$) qui présente un spectre I.R. dans le DMS sans bande amide, mais présentant seulement deux absorptions $\text{C}=\text{O}$ ester à 1735 et 1755 cm^{-1} . Le spectre R.M.N., dans le DMS-d_6 , est pratiquement superposable à celui de la fraction non purifiée. Cependant, nous notons la présence de signaux secondaires non identifiables à l'examen R.M.N.

Il est donc vraisemblable que le produit (50) soit essentiellement constitué par un mélange de deux isomères géométriques de l'ester oxazolidinecarboxylique (par rapport au CO_2CH_3 , le phényle et le méthyle ayant très probablement la même configuration que dans l'éphédrine).



Ainsi, l'obtention de la morpholinone (49) et de l'ester oxazolidine-carboxylique (50) est une confirmation des résultats obtenus avec les *p*-hydroxyphényléthanolamines. (Ici, les sites seraient activés par le méthyle, tandis qu'avec les *p*-hydroxyphényléthanolamines ils l'étaient par le OH phénolique).

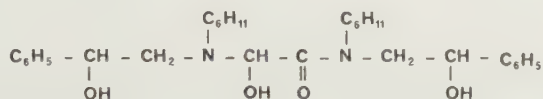
Devant ces résultats, il nous a semblé intéressant d'étendre ces opérations de formylation à la pseudo-éphédrine. On pouvait alors s'attendre, comme dans le cas de l'éphédrine, à obtenir le formiate, le dérivé diformylé, et peut-être même les dérivés monoformylés, ou bien à ce que des phénomènes d'isomérisation nous ramènent, dans l'un ou l'autre cas, à des produits identiques. En réalité, en traitant la pseudo-éphédrine par de l'anhydride acétique et de l'acide formique, nous avons isolé, à froid, directement, un produit solide, très bien cristallisé, recristallisant dans l'acétone, $F = 92^{\circ}$, dont l'analyse élémentaire correspond à la pseudo-éphédrine diformylée (53).

3 - d) La *N*-CYCLOHEXYLPHÉNYLÉTHANOLAMINE se condense avec l'acide glyoxylique pour donner un produit cristallisé, correspondant analytiquement à un dérivé monoformylé (55). Selon que nous utilisons les constituants en mélange équimoléculaire ou à raison de deux molécules de base pour une d'acide, le rendement varie considérablement. Étant donné la similitude entre l'halostachine et la *N*-cyclohexylphényléthanolamine (présence d'un OH alcoolique), on pouvait s'attendre à ce que, dans les deux cas, les réactions suivent un cours analogue. Nous avons d'abord pensé que le produit cristallisé était le dérivé *N*-formylé. Nous avons alors entrepris de formyler directement à froid, selon la méthode déjà utilisée, la *N*-cyclohexylphényléthanolamine, ce qui nous a donné une huile, dont on a séparé par l'éther un produit cristallisé ($F = 115^{\circ}$) (56), correspondant analytiquement au formiate. Si l'on chasse l'éther de la fraction liquide résiduelle après élimination de (56), on obtient une huile ($E_{b,1} = 200^{\circ}$) (57), correspondant analytiquement au dérivé monoformylé, mais différente de (55).

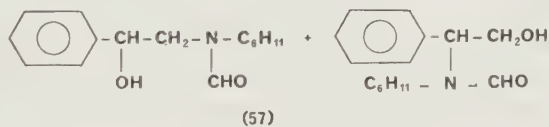
De leur côté, les spectres infra-rouges mesurés dans le KBr montrent une bande à 1630 cm^{-1} pour (55) et une bande à 1635 cm^{-1} pour (56). Par contre, dans le DMS, si (57) fait apparaître sans ambiguïté une bande à 1655 cm^{-1} , (55) est très peu soluble à froid dans ce solvant et le spectre de la solution ne présente plus d'absorption à 1630 cm^{-1} (probablement parce qu'elle est masquée par l'élargissement de la bande aromatique), mais il apparaît une bande à 1730 cm^{-1} qui pourrait résulter d'une transformation du produit obtenu ou de traces préexistantes d'un composé à fonction acide.

Étant donné cette très faible solubilité ($< 5\%$) de (55), le spectre R.M.N. a été pris dans une solution chauffée à 100° : le produit se modifie et le spectre devient trop complexe pour être interprété.

Aussi nous pensons que, pour (55), seule la structure d'hémiaminal-amide peut rendre compte de l'ensemble des résultats obtenus :

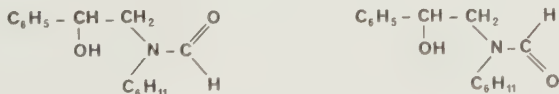


Par contre le spectre R.M.N. de (57), dans le DMS- d_6 , montre deux signaux, d'intensités sensiblement égales à 2,13 et 1,82 τ caractérisant le groupe $-\text{CHO}$; leur intégration globale correspond au total à un hydrogène (par rapport au signal des protons aromatiques). Le spectre n'est pas modifié par addition de CF_3COOH . Pour interpréter ces résultats, on pourrait penser à la présence (comme cela a été signalé dans la littérature pour d'autres amides) de deux isomères rotationnels *s-cis* et *s-trans*.



Mais, dans ces conditions, il devrait y avoir coalescence des deux signaux par élévation de la température, en raison d'une libre rotation accrue par rapport à la liaison-C-N-. Or, on n'observe aucune modification dans le spectre enregistré à 100° dans le DMS- d_6 .

La seule explication qui puisse rendre compte simplement de ces résultats est que, comme dans le cas de l'halostachine, le produit (57) soit un mélange de deux isomères de position :



(56) présente à la R.M.N. des résultats analogues à ceux observés pour le formiate d'amphétamine : par exemple, signaux à 1,53 τ (1 H) (HCOO^-) et à 1,62 τ (environ 3 H) (NH_2 + vraisemblablement H_2O).

4) L'HYDROXY-4 DIIDO-3,5 ÉPHÉDRINE

ou (hydroxy-4 diido-3,5) phényl-1 méthylamino-2 propanol.

Pour conclure cette étude de l'action de l'acide glyoxylique sur quelques β -aryléthanolamines, il nous a paru intéressant d'étudier le cas limite de l'hydroxy-4 diido-3,5 éphédrine, dont les substituants du noyau produisent des effets d'induction semblables à ceux des arylaminoalcools que nous avons étudiés précédemment.

En effet, le produit de condensation (58) est la résultante d'inductions contraires : l'OH en *para* du noyau aromatique tendrait à donner les homologues de (33 A + B) (acide oxazolidinecarboxylique et hydroxymorpholinone). La méthylation de la chaîne en -2 induirait, comme dans le cas de l'éphédrine, une activation de l'OH alcoolique, vérifiée par la constitution d'oxazolidinols. Les atomes d'iode font apparaître une activation des sites libres du noyau, comparable à celle des hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényléthanolamines. Ainsi, *a priori*, il était difficile de prévoir la structure, mais déjà l'examen des modèles moléculaires compacts laisse entrevoir une certaine difficulté, par empêchement stérique, de fixation d'un radical glyoxylique sur le noyau aromatique. Ici, il ne peut être question, comme dans le cas du produit (20) (acide iodo-5 dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléinecarboxylique-1), de faire intervenir la possibilité d'une déformation des cycles sous l'influence d'une liaison hydrogène pour dégager cette région : en effet, dans le cas de (20), cela était rendu possible par l'iodation postérieure à la constitution du cycle, alors qu'ici nous sommes dans le cas inverse : l'iodation précède la constitution éventuelle d'un cycle.

Nous avons pu isoler avec un assez bon rendement un produit cristallisé dont il nous a été relativement facile d'étudier la structure puisqu'il devait nécessairement, étant donné son analyse élémentaire (condensation molécule à molécule de la base et de l'acide glyoxylique moins 2 H₂O), correspondre à l'une des structures envisagées aux paragraphes 1, 2 et 3.

Étude de structure.

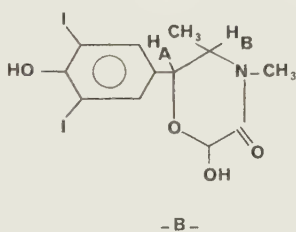
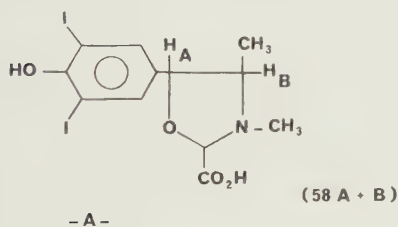
— Le spectre I.R., dans le DMS, contient deux fortes absorptions à 1650 cm⁻¹ (C = O amide) et à 1720 cm⁻¹ (C = O acide).

— L'intégration du spectre R.M.N. (enregistré dans le DMS-d₆) montre la présence de deux protons aromatiques (singulet à 2,05 τ).

On observe, d'autre part :

- aux champs forts, deux doublets presque superposés, et centrés à 9,38 et 9,42 τ (C-CH₃) ;
- un singulet à 7,70 τ (N-CH₃) ;
- un singulet à 5,87 τ (H en α du OH de B) ;
- un singulet à 2,28 τ (H en α du CO₂H de A) ;
- un système complexe entre 4,70 et 5,05 τ (H_A et H_B).

— L'étude des spectres I.R. et R.M.N. permet, sans ambiguïté, d'attribuer à (58) les structures acide oxazolidinecarboxylique et hydroxymorpholinone. Tout se passe donc comme si l'activation conjuguée de l'OH aromatique et du CH₃ en α du N-CH₃ dépassait celle qui est produite par les atomes d'iode :

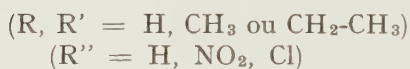
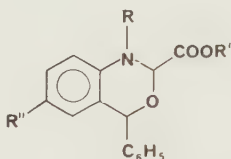




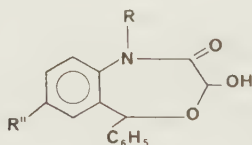
CHAPITRE II

AMINO-2 BENZHYDROL ET DÉRIVÉS

Dans l'espoir d'obtenir des benzoxazépines d'une structure analogue à celle des benzodiazépines de la série du chlórdiazépoxide, nous avons étudié la condensation de l'acide glyoxylique et de ses esters avec l'*o*-aminobenzhydrol et quelques-uns de ses dérivés. Mais, contrairement à notre hypothèse, nous avons isolé des dérivés de la dihydrobenzoxazine :



au lieu du cycle à 7 chaînons attendu :



1) L'AMINO-2 BENZHYDROL,

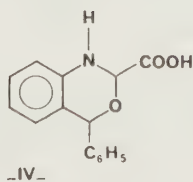
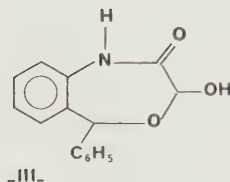
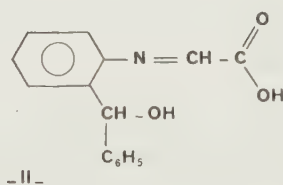
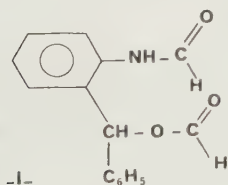
en solution alcoolique, se transforme sous l'action de l'acide glyoxylique en produits cristallisés (60 A + B) et (60 A) dont l'analyse élémentaire correspond à la condensation molécule à molécule des constituants avec perte de 2 H₂O.

Si l'on considère la place des radicaux OH et NH₂ de cet amino-alcool d'un type particulier et les inductions qu'ils engendrent, on peut, *a priori*, exclure certaines des structures précédemment obtenues dans ce travail.

Par contre, l'équation :



peut rendre compte de la formation d'un dérivé O,N-diformylé, d'un acide imino-acétique, d'une hydroxy-phényltétrahydrobenzoxazépinone ou d'un acide phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxylique-2, isomères entre eux :



Pour lever cette indétermination, on pouvait envisager la substitution de la fonction acide par une fonction ester, possible seulement pour II et IV, et la substitution de l'hydrogène de la fonction amine secondaire par un méthyle, possible pour I, III et IV.

Si nous pouvions substituer à la fois l'hydrogène de l'amine et l'hydrogène de l'acide par le radical méthyle, seule la structure IV resterait possible.

Nous avons alors tenté d'estérifier et de méthyliser la molécule obtenue. Nous ne sommes pas parvenus, dans les quelques opérations réalisées, à obtenir les dérivés attendus. Nous avons, en effet, récupéré l'*o*-aminobenzhydrol accompagné d'un produit indéterminé, ce qui ne nous a pas surpris puisque nous savions que les hétérocycles renfermant à la fois de l'azote et de l'oxygène en position β l'un par rapport à l'autre, qu'ils soient à 5 ou 6 chaînons, présentent une assez grande instabilité dans cette série.

Mais, compte tenu de nos résultats antérieurs selon lesquels les esters glyoxyliques se condensent presque toujours aussi bien que l'acide, nous avons essayé de faire réagir directement le glyoxylate de méthyle sur l'*o*-aminobenzhydrol, ce qui a conduit à une substance cristallisée (61 A), dont l'analyse met en évidence une condensation équimoléculaire avec départ de 2 H₂O :

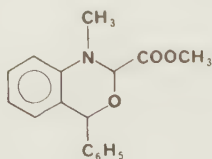


Nous avons pu ainsi éliminer les structures O,N-diformylées et hydroxy-tétrahydrobenzoxazépinone (I et III).

Enfin, en faisant agir le glyoxylate de méthyle sur le N-méthyl-*o*-aminobenzhydrol, nous avons isolé d'abord un produit brut (62 A + B) et, par cristallisation, deux produits (62 B et 62 A), isomères, dont l'analyse élémentaire correspond aussi à la condensation équimoléculaire des constituants avec départ de 2 H₂O :

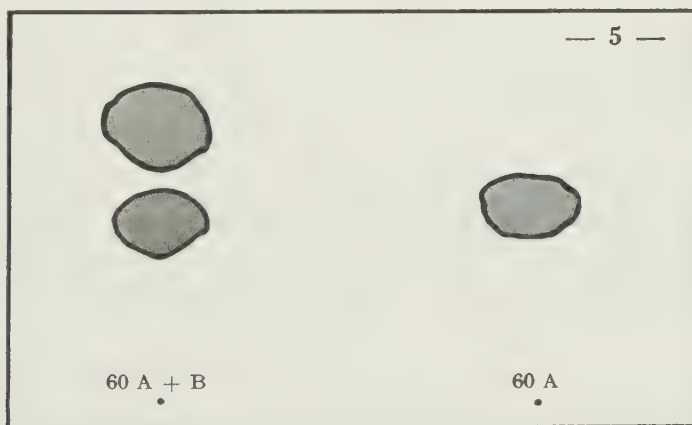


Cette formule est compatible avec la structure IV : acide dihydrobenzoxazine-3,1 carboxylique-2 :

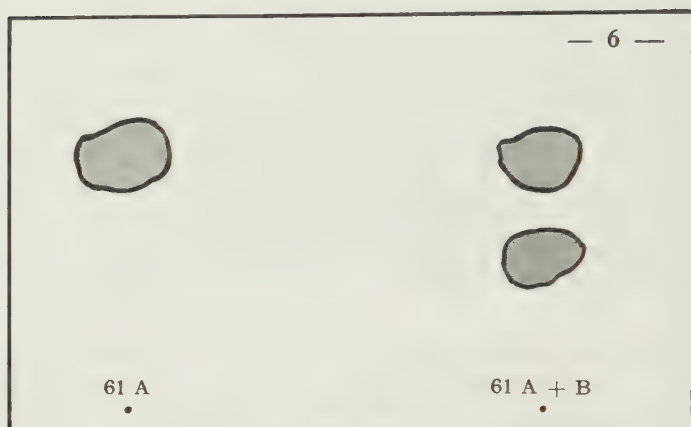


Toutefois, si les présomptions étaient très en faveur de la structure benzoxazine, on pouvait objecter que seul le passage direct de (60) à (61) et à (62), par méthylation et estérification, ou au contraire la dégradation, d'une part de (61), d'autre part de (62) en (60), aurait pu établir sans aucun doute l'identité structurale entre (61), (62) et (60).

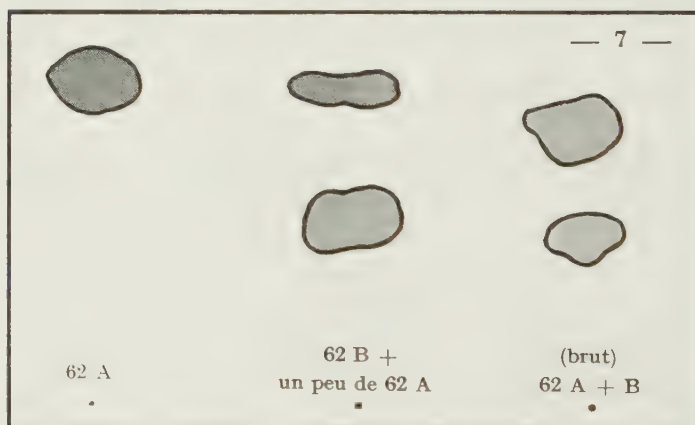
Nos essais dans ce sens furent infructueux, en raison de la faible stabilité du cycle dihydrobenzoxazinique, régénérant facilement l'*o*-aminobenzhydrol de départ. Seule l'étude des spectres I.R. et R.M.N. nous a permis de confirmer notre hypothèse. Avant d'exposer les résultats de cette étude, nous devons signaler que la C.C.M. nous a révélé la formation de deux produits lors de chacune de ces réactions de condensation. Ainsi, (60) donne deux taches (60 A + B) avant recristallisation. Celle-ci permet d'isoler l'un d'eux (60 A) à l'état chromatographiquement pur.



(61) ne donne qu'une tache (61 A), mais ses eaux mères en donnent deux (61 A + B).



Enfin, nous avons vu que la condensation du glyoxylate de méthyle avec l'*o*-méthylaminobenzhydrol a fourni deux produits, chromatographiquement purs, (62 A) et (62 B), séparés aisément par cristallisation grâce à leur différence de solubilité.

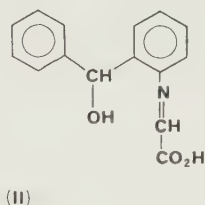
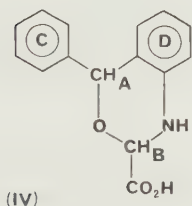


Ainsi, dans les trois cas, il se forme deux produits isomères, de propriétés voisines ; nous pensons qu'il s'agit des isomères *cis* et *trans*.

Étude de structure.

1 - a) *o*-AMINOBNZHYDROL + ACIDE GLYOXYLIQUE : (60).

Considérons les deux structures les plus probables :



avec la possibilité d'une isomérisation géométrique pour chacune d'elles.

Le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , présente en premier lieu deux pics fins à 4,68 τ et 3,97 τ , d'intensité égale. Ceci montre l'absence d'un groupe $>CH-OH$ qui aurait donné naissance à un doublet, et permet d'éliminer la structure II.

Le spectre contient, d'autre part :

- un massif complexe compris entre 3,0 et 3,7 τ .
- un pic de forte intensité à 2,70 τ .

En prenant comme base d'intégration 1 proton pour le signal à 4,68 τ , on trouve que le signal à 3,97 τ correspond également à 1 proton, que le massif correspond à 4 protons (noyau D) et que le pic à 2,70 τ correspond à 5 protons (noyau C) ; les 5 protons du noyau C sont rendus équivalents par libre rotation autour de la liaison C_6H_5-CH .

Ce sont les protons H_A et H_B qui sont responsables des signaux à 4,68 et 3,97 τ . Pour déterminer leur attribution, nous avons tenté une deutération. Malheureusement, le reflux avec l'eau lourde entraîne une dégradation de la molécule, et l'agitation à la température ambiante est insuffisante pour provoquer l'échange.

Étant donné cependant les résultats obtenus dans le cas de (33 A + B), il est vraisemblable que c'est le proton H_B qui est le plus déblindé et qui donne le signal aux champs les plus faibles.

L'introduction d'acide trifluoroacétique dans la solution de (60) dans le DMS- d_6 entraîne une modification importante du spectre. On

observe, en effet, outre les protons aromatiques, deux pics à 4,60 et 4,90 τ , et deux pics à 3,93 et 4,00 τ , d'intensité pratiquement égale, et ne variant pas lorsque l'on augmente la concentration en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Si on prend 5 protons comme base d'intégration pour le pic à 2,70 τ , on trouve que l'ensemble des deux pics à 4,60 et 4,90 τ correspond à 1 proton, et il en est de même pour l'ensemble des deux pics à 3,93 et 4,00 τ .

Ce résultat peut s'interpréter, soit par une ouverture partielle du cycle de IV donnant naissance à la base de Schiff II, soit par un équilibre entre les deux isomères géométriques de IV.

La deuxième hypothèse paraît plus vraisemblable, car avec l'augmentation de la concentration en acide trifluoroacétique, le produit II s'hydrolyserait. Elle est, d'autre part, rendue probable par comparaison avec les résultats obtenus par ailleurs dans l'étude de l'ester correspondant (61).

Notons cependant que s'il y a, par acidification, équilibre entre les deux isomères géométriques de IV, cette isomérisation ne peut intervenir que par une ouverture du cycle de l'isomère initialement présent, la base de Schiff formée se recyclisant ensuite en donnant partiellement l'autre isomère géométrique.

Ces considérations laissent prévoir qu'une faible concentration en base de Schiff, inférieure à la limite de sensibilité des mesures de R.M.N., pourrait accompagner (peut-être sous forme d'un équilibre) la dihydrooxazine-3,1.

Le spectre I.R., dans le KBr, montre une bande fine, de forte intensité, à 1755 cm^{-1} , correspondant à un carboxyle non conjugué et non associé. L'absence de formation de zwitterion à l'état solide provient vraisemblablement de ce que l'azote est ici du type anilinique et que, par suite, sa basicité est notablement diminuée par rapport aux produits (1 AB) et (33 A + B). Le spectre présente, en outre, une bande de faible intensité à 1705 cm^{-1} qui pourrait correspondre au carboxyle α -éthylénique de II ; la bande $\nu(\text{C}=\text{N})$ n'est cependant pas visible, mais c'est assez fréquemment le cas dans les composés aromatiques.

Dans le chloroforme, la vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ du carboxyle non conjugué est à 1740 cm^{-1} , mais la bande est très élargie à la base ; elle masque une éventuelle absorption vers 1700 cm^{-1} .

Dans le DMS, la vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ du carboxyle saturé est à 1725-1730 cm^{-1} ; très élargie, surtout à la base, elle masque toutes les autres absorptions éventuelles, aussi bien vers les plus courtes que vers les plus grandes fréquences.

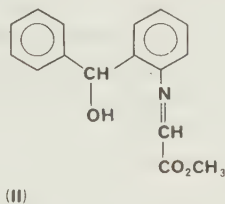
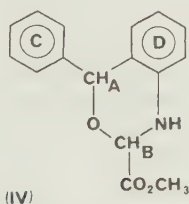
Le spectre U.V., dans le chloroforme, montre enfin un maximum

d'absorption de faible intensité à $292\text{ m}\mu$, qui pourrait caractériser la chaîne de conjugaison de II. Le produit IV ne peut présenter qu'une absorption du type anilinique qui doit intervenir à des longueurs d'onde plus courtes, et qui est totalement masquée dans le spectre. L'absorption à $292\text{ m}\mu$ ne suit pas la loi de BEER (ce qui est normal dans le cas d'un acide) : $\epsilon = 3\,825$ pour une concentration de 50 mg/l et $\epsilon = 2\,930$ pour 100 mg/l .

En conclusion, le produit (60) est essentiellement constitué par l'acide phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxylique-2 (IV), accompagné, dans les milieux étudiés, d'une faible quantité (inférieure à 5 %) puisque les signaux correspondants ne sont pas visibles dans les spectres R.M.N.) d'un produit qui est vraisemblablement la base de Schiff (II).

1 - b) *o*-AMINOBENZHYDROL + GLYOXYLATE DE MÉTHYLE : (61).

On peut, comme dans le cas de (60), envisager les structures :



Le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , montre l'absence de couplage H-OH et correspond par suite à la structure IV. Il est caractérisé par :

- deux pics OCH_3 à $6,30$ et $6,27\ \tau$, ce dernier plus intense ; ils seront pris comme base d'intégration (3 protons) ;
- deux pics à $4,05$ et $3,95\ \tau$ (ce dernier plus intense), dont l'ensemble correspond à 1 proton ;
- deux pics à $4,84$ et $4,59\ \tau$ (ce dernier plus intense), dont l'ensemble correspond par intégration à 1 proton ;
- un massif aromatique entre $2,9$ et $3,6\ \tau$, correspondant à 4 protons (noyau D) ;
- un pic à $2,70\ \tau$ correspondant à 5 protons aromatiques (noyau C).

(61) est donc un mélange des deux isomères géométriques de la dihydrooxazine-3,1 (IV). Les signaux à $3,95$ et $4,05\ \tau$ correspondent vraisemblablement aux protons H_B des deux isomères. Ceci n'a pu être expérimentalement démontré, un essai de deutération par reflux avec de l'eau lourde ayant provoqué la dégradation du produit.

Par introduction d'acide trifluoroacétique dans la solution de (61), dans le DMS- d_6 , on observe une inversion des intensités relatives des signaux, sans modification de leurs emplacements, indiquant une modification des proportions des deux isomères géométriques. Comme dans le cas de (60), cette isomérisation ne peut intervenir que par l'intermédiaire de la base de Schiff II.

Dans le spectre I.R., le ν (C = O) de l'ester apparaît à 1730 cm^{-1} dans le KBr et à 1750 cm^{-1} dans le CHCl_3 et le DMS ; les pics sont fins, mais élargis à la base et peuvent masquer une absorption éventuelle dans la région de 1700 cm^{-1} .

Le spectre U.V., dans CHCl_3 , présente un maximum de faible intensité à $293\text{ m}\mu$, n'obéissant pas à la loi de BEER ($\epsilon = 2\,000$ à 160 mg/l , $\epsilon = 2\,300$ à 80 mg/l ; la variation de ϵ est nettement plus faible que dans le cas de (60)), ce qui pourrait caractériser le produit conjugué (II).

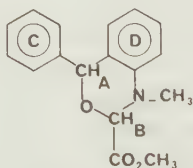
Dans l'alcool à 95° , on observe à côté du maximum à $293\text{ m}\mu$, une absorption à $240\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6\,520$ à 40 mg/l), du type de celle de l'aniline, correspondant à la dihydrooxazine-3,1 (IV).

En conclusion, le produit (61) est constitué par un mélange des deux isomères géométriques de la dihydrooxazine-3,1 (IV), avec, en outre, une faible quantité (inférieure à 5 %) d'un produit qui pourrait être la base de Schiff (II) (par la suite, dans l'étude des dérivés de cet ester, nous avons contrôlé systématiquement leur structure afin d'être sûrs que certains d'entre eux n'existent pas préférentiellement sous forme de base de Schiff).

Nous avons vérifié ces attributions par l'étude de produits à structure fixe, tels que (62), issu de la condensation de l'*o*-méthylaminobenzhydrol avec le glyoxylate de méthyle.

1 - c) *o*-MÉTHYLAMINOBENZHYDROL + GLYOXYLATE DE MÉTHYLE : (62).

Ce produit brut est, en effet, un mélange des deux isomères géométriques de la phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 suivante :



Le spectre R.M.N., dans le DMS-d₆, est caractérisé par :

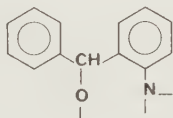
- deux pics N-méthyle à 7,13 et 7,02 τ , ce dernier le plus intense ; leur ensemble sera pris comme base d'intégration (3 protons) ;
- deux pics O-méthyle à 6,45 et 6,30 τ (ce dernier plus intense), dont l'ensemble correspond par intégration à 3 protons ;
- deux signaux à 4,65 et 4,59 τ , ce dernier plus intense (leur ensemble correspond par intégration à un proton), caractérisant le proton H_A des deux isomères géométriques ;
- deux signaux à 4,13 et 4,00 τ , ce dernier plus intense (dont l'ensemble correspond à un proton) caractérisant le proton H_B des deux isomères ;
- un massif aromatique entre 2,7 et 3,5 τ , correspondant à 4 protons (noyau D) ;
- un pic à 2,63 τ correspondant à 5 protons aromatiques (noyau C).

L'intégration indique que le pourcentage de l'isomère le moins abondant est d'environ 15 %.

L'addition de quantités croissantes d'acide trifluoroacétique dans la solution de (62), dans le DMS-d₆, ne provoque aucune modification du spectre, et en particulier les proportions relatives des deux isomères restent les mêmes. Ce résultat est particulièrement intéressant, car il confirme l'hypothèse précédemment formulée, et selon laquelle l'équilibre entre les isomères géométriques respectifs de (60) et de (61) intervient par l'intermédiaire de la base de Schiff. Celle-ci ne peut évidemment se former dans le cas de (62), et dans ces conditions, l'acide trifluoroacétique ne provoque aucune isomérisation.

Dans le spectre I.R. de (62), le ν (C = O) de l'ester apparaît à 1735 cm⁻¹ dans le KBr et à 1740 cm⁻¹ dans le chloroforme, valeurs pratiquement identiques à celles qui ont été trouvées pour (61).

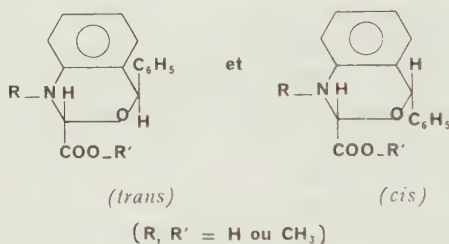
Le spectre U.V. de (62) apporte cependant un élément nouveau. On observe, en effet, dans l'alcool à 95°, deux maximums obéissant à la loi de BEER à 248 m μ (log ϵ = 3,90) et à 302 m μ (log ϵ = 3,40). Le maximum de faible intensité à grande longueur d'onde doit vraisemblablement correspondre au chromophore :



Effectivement, le spectre U.V. de l'*o*-aminobenzhydrol dans l'alcool à 95° présente un maximum à 288 m μ ($\log \epsilon = 3,42$) [Cette absorption est analogue à celle observée pour le produit (61 A)]. L'effet bathochrome dans le cas de (62) — maximum déplacé à 302 m μ — correspond à ce que l'on observe normalement en comparant une amine secondaire à une amine tertiaire.

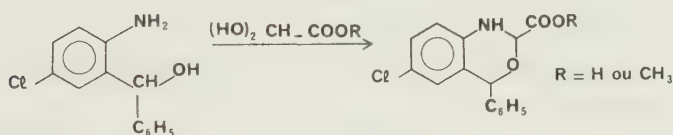
Ces résultats sont d'autant plus intéressants que nous avons pu, par recristallisation fractionnée, isoler un de ces isomères (62 B) (chromatogramme 7) à l'état pur, F : 135°. (Son spectre R.M.N., dans le DMS-d₆, présente les signaux caractéristiques, déjà mentionnés, à 7,02 τ (N-méthyle), 6,30 τ (O-méthyle), 4,50 et 4,00 τ). L'autre fraction du produit est, par contre, encore un mélange contenant environ 35 % de l'isomère (62 A) (pourcentage déterminé par intégration de son spectre R.M.N.), en accord avec le chromatogramme 7.

Comme nous venons de le voir, l'interprétation des spectres I.R. et R.M.N. indique, sans ambiguïté, qu'il s'agit bien d'acides phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2, N-méthylés ou non, et de leurs esters, sous les formes *cis* et *trans* :



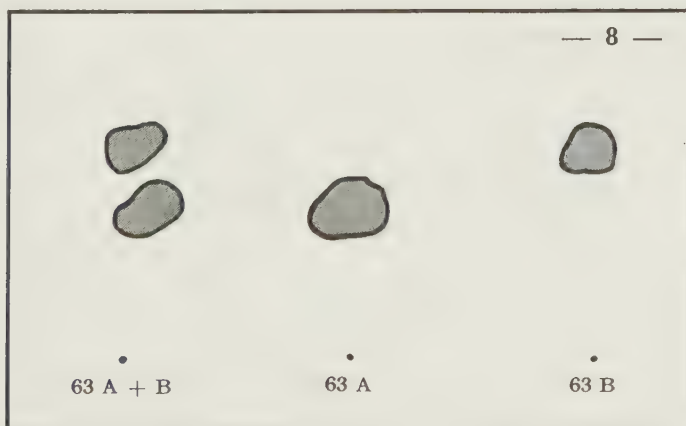
2) L'AMINO-2 CHLORO-5 BENZHYDROL

réagit avec l'acide glyoxylique [(63 A + B), (63 A) et (63 B amorphe)], ou avec le glyoxylate de méthyle (64 A), en formant des composés cristallisés qui correspondent analytiquement à la condensation molécule à molécule des constituants avec perte de 2 molécules d'eau :



Étude de structure.

La réaction avec l'acide glyoxylique conduit à un produit cristallisé (63) fondant à 100°, donnant 2 taches en C.C.M. Par recristallisation, on sépare deux produits différents, l'un fondant à 110° (63 A), l'autre à 95° (63 B), correspondant respectivement aux taches supérieure et inférieure de (63).



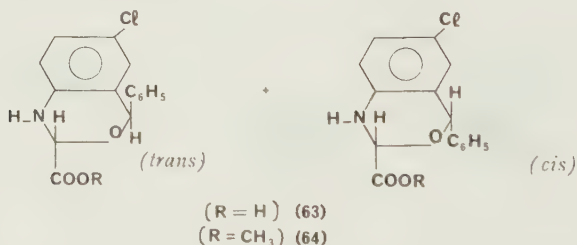
Étant donné la similitude des structures des aminoalcools de départ, du cours de la réaction et des résultats de la C.C.M., nous croyons qu'il s'agit, là encore, des formes *cis* et *trans* de l'acide chloro-6 phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxylique-2 pour (63 A) et (63 B) et de l'une de ces formes pour l'ester (64 A), ce qui a été confirmé par les spectres I.R. et R.M.N., très voisins de ceux de (60).

— On observe, en effet, dans le spectre I.R. de (63 A), la vibration de valence $C = O$ du carboxyle, à 1720 cm^{-1} dans le KBr et à 1725 cm^{-1} dans le DMS.

— Le spectre R.M.N., dans le DMS- d_6 , donne les résultats suivants :

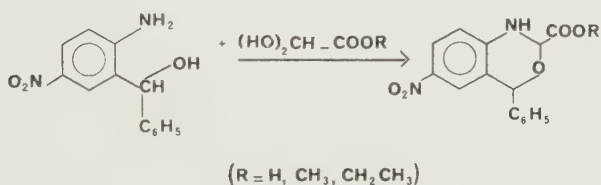
- $2,63\ \tau$ (singulet) = Protons aromatiques du noyau C (5 H pris comme base d'intégration) ;
- massif complexe entre $3,0$ et $3,7\ \tau$ (2 H) = Protons aromatiques du noyau D ;
- $3,97\ \tau$ (1 H) et $4,67\ \tau$ (1 H) = Protons H_A et H_B (il n'est pas possible de préciser quel est celui des deux qui résonne aux champs les plus faibles) ;
- $6,80\ \tau$ (OCH_3) = L'intégration ne correspond qu'à deux protons environ (le produit doit contenir moins d'une molécule de méthanol pour une molécule de dihydrobenzoxazine-3,1, pouvant provenir de la préparation dans le méthanol) ; rappelons que l'analyse élémentaire trouvée correspond à la présence d'une molécule d'eau, ou peut-être d'une fraction de CH_3OH .

Les deux pics à $3,97$ et $4,67\ \tau$ se dédoublent par addition d'acide trifluoroacétique, exactement comme dans le cas de (60) ; il y a donc formation par acidification, à partir d'un produit stériquement pur, de son isomère géométrique.



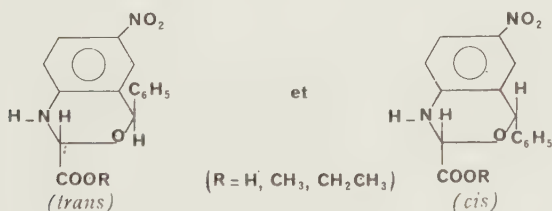
3) L'AMINO-2 NITRO-5 BENZHYDROL

réagit avec l'acide glyoxylique et le glyoxylate de méthyle ou d'éthyle pour conduire à des acides nitro-6 phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2 (65 A) et (65 B) *cis* et *trans*, ou à leurs esters méthyliques (66 A) et (66 B) et éthyliques (67) :



Étude de structure.

La similitude entre les résultats des analyses élémentaires et des C.C.M. des dérivés de l'amin-2 nitro-5 benzhydrol et ceux qui sont obtenus à partir de l'*o*-aminobenzhydrol nous paraît suffisante pour conclure à une structure dihydrobenzoxazine-3,1 pour (65 A) et (65 B), (66 A) et (66 B) et (67) (formes *cis* et *trans*) :



CHAPITRE III

AMINOTHIOL, MERCAPTO-AMINOACIDE ET HYDROXY-AMINOACIDE

v

La diversité des résultats obtenus dans la série aromatique nous a amenés tout naturellement à tenter des condensations analogues dans la série aliphatique, notamment avec des substances présentant des groupements très répandus dans les métabolites biologiques : $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$.

Nous avons entrepris une étude très limitée dans le but de montrer quelle pouvait être l'action de l'acide glyoxylique, dans des conditions « physiologiques », sur les différents groupements fonctionnels retrouvés dans les enzymes, les protéines, les acides aminés les plus courants ; c'est ainsi que nous avons condensé l'acide glyoxylique avec la cystéamine et la cystéine. Nous savions par l'étude bibliographique que les résultats auxquels nous étions parvenus ne présentaient pas un caractère de nouveauté, mais seulement une confirmation, dans la plupart des cas, de ce que d'autres auteurs avaient pressenti, sans avoir toutefois travaillé dans des conditions tout à fait identiques aux nôtres [50, 51, 113].

Par contre, à côté des acides thiazolidine-mono- ou dicarboxyliques isolés dans les condensations précitées, nous avons pu, pour la première fois, synthétiser les esters correspondants, en appliquant une méthode résultant de l'observation directe que nous avons faite au cours de notre travail : la similitude d'action entre l'acide glyoxylique et les glyoxylates d'alkyle.

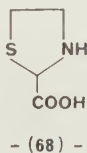
Enfin, nous avons choisi de condenser l'acide glyoxylique avec un amino-alcool aliphatique naturel, porteur d'une fonction acide carboxylique, l'acide γ -amino β -hydroxybutyrique (GABOB) ; *a priori*, il pourrait y avoir compétition entre la transamination, comme dans le cas de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) [88], et la cyclisation, soit en acide oxazolidinedicarboxylique, par analogie avec les acides thiazolidinedicarboxyliques isolés par ailleurs, soit en hydroxymorpholinones. En fait, c'est cette dernière hypothèse qui est vérifiée. Les condensations observées dans ce troisième chapitre s'intègrent aisément à l'ensemble de notre travail, tant du point de vue des résultats que des mécanismes réactionnels, qui seront évoqués dans la quatrième partie.

1) CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE ET DU GLYOXYLATE DE MÉTHYLE AVEC LE CHLORHYDRATE DE CYSTÉAMINE :

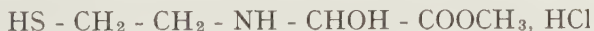


Le composé obtenu par condensation dans l'alcool à 95° de l'acide glyoxylique avec le chlorhydrate de cystéamine, suivie de neutralisation, correspond à l'addition équimoléculaire des composants avec élimination de deux molécules d'eau.

L'absence de la réaction caractéristique du groupement thiol au nitroprussiate de sodium en milieu alcalin, alliée à ce que l'on connaît de la grande affinité de la fonction aldéhyde pour les groupements thiols, semble permettre d'éliminer la structure imino-acétique $\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} = \text{CH} - \text{COOH}$, compatible avec la même analyse, et d'attribuer au composé la structure de l'acide thiazolidine-carboxylique-2 :



La condensation du glyoxylate de méthyle avec le chlorhydrate de cystéamine suit un cours différent selon la température à laquelle on opère : le composé (69) qui se forme dans le méthanol, à température ordinaire, correspond analytiquement à l'addition moléculaire des composants ; il semble qu'il ne puisse s'agir que d'un hémiaminal,



ou d'un thiohémiacétal (hémimercaptal) :



Par contre, à l'ébullition, on obtient le thiazolidinecarboxylate de méthyle-2 (70), structure confirmée par l'analyse, la réaction négative de la fonction SH et la synthèse du même produit par estérifi-

cation, au moyen du méthanol chlorhydrique, de l'acide correspondant. De plus, par reflux dans le méthanol, on obtient quantitativement le même dérivé thiazolidinique à partir de (69).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude R.M.N. et I.R.

Pour (69), on observe, en particulier, les signaux suivants dans le DMS-d₆ :

- 7,00 τ élargi (4 H) CH₂
- 6,27 τ (3 H) OCH₃

Le spectre R.M.N. de (70), dans le DMS-d₆, montre la présence d'un seul produit. On observe en particulier :

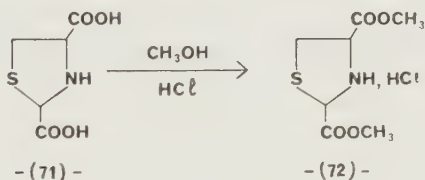
- 6,20 τ (3 H) OCH₃
- 4,47 τ (1 H) H en α du CO₂CH₃
- système complexe entre 6,25 et 6,85 τ (4 H) : les deux CH₂ forment un système AA'BB'.

Les spectres I.R. des deux produits, dans le KBr, montrent une bande (C = O ester) à 1 740 cm⁻¹.

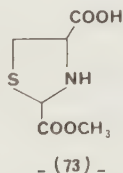
2) CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE ET DU GLYOXYLATE DE MÉTHYLE AVEC LA L-CYSTÉINE OU LE CHLORHYDRATE DE L-CYSTÉINE :



La L-cystéine se condense avec l'acide glyoxylique en milieu hydro-alcoolique d'une manière analogue à la cystéamine ; le composé obtenu (71) résulte de l'addition moléculaire des composants avec élimination de deux molécules d'eau, la fonction thiol a disparu et, par reflux dans le méthanol chlorhydrique, il se forme un dérivé (72) dont l'analyse élémentaire correspond à celle du chlorhydrate du di-ester de l'acide thiazolidinedicarboxylique-2,4.



Ce même di-ester (72) résulte de la condensation du glyoxylate de méthyle avec le chlorhydrate de cystéine dans le méthanol tandis que, dans l'eau, on observe l'hydrolyse de la fonction ester et on isole le diacide cyclique (71) déjà cité. Pour obtenir le mono-ester ou carboxy-4 thiazolidinecarboxylate de méthyle-2 (73), il est nécessaire d'opérer avec la L-cystéine base dans le méthanol :



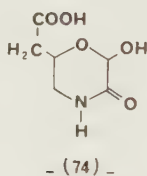
3) CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE AVEC L'ACIDE AMINO-4 HYDROXY-3 BUTYRIQUE (GABOB) :



Par condensation en proportions équimoléculaires du GABOB avec l'acide glyoxylique, en milieu hydro-alcoolique, un composé (74) cristallise (Rdt : 80 %), dont l'analyse correspond à l'addition moléculaire des constituants avec élimination de deux molécules d'eau.

Le titrage potentiométrique révèle la présence d'une seule fonction acide ; l'analyse spectrale I.R. indique la présence d'une bande amide à $1625-1635\text{ cm}^{-1}$, et celle d'une bande acide à 1715 cm^{-1} .

Cet ensemble de résultats correspond à la structure morpholinique suivante [acide (hydroxy-2 oxo-3 morpholinyl-6)-2 acétique] :



Nous avons d'ailleurs obtenu le même produit par l'action du glyoxylate de méthyle sur le GABOB, à reflux, en milieu méthanolique aqueux, à pH 4.

TROISIÈME PARTIE

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS

Les réactions de condensation entre l'acide glyoxylique et les diverses phényléthanolamines, l'*o*-aminobenzhydrol et ses dérivés, les aminothiols, se font très aisément, la plupart du temps dans des conditions « physiologiques ».

Aussi nous limiterons-nous en général à décrire aux chapitres I, II et III une préparation-type par série et les réactions plus particulières de synthèse de certains dérivés. Par contre, les analyses élémentaires et les techniques seront résumées dans des tableaux.

Les points de fusion n'ont pas été corrigés et ont été pris à l'aide de l'appareil de TOTTOLI (Büchi, à chauffage électrique) au moyen de capillaires dans un bain de silicone, et sont exprimés en degrés centigrades.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire micro-analytique du Docteur Alfred BERNHARDT, Elbach par Engelskirchen, Allemagne.

Les spectres I.R. ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221.

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés au moyen d'un appareil VARIAN A60 ; déplacements chimiques en τ , constantes de couplage en hertz (Hz), en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne.

Les chromatographies ont été faites sur des plaques de verre recouvertes d'une couche uniforme de 0,25 mm d'épaisseur de gel de silice GF 254, selon STAHL (Merck). Le solvant de migration était l'éthanol à 70°C pour les acides et les benzazépinones et le mélange chloroforme-méthanol 9 : 1 pour les esters.

Les plaques ont été examinées aux U.V. à 254 nm et à 350 nm et révélées, soit par pulvérisation de solution de Dragendorff, soit par exposition aux vapeurs d'iode.

CHAPITRE I

CONDENSATIONS DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE AVEC LES β -ARYLÉTHANOLAMINES

Méthode générale.

On ajoute, à température ordinaire, à une β -aryléthanolamine base, une solution aqueuse équimoléculaire d'acide glyoxylique ou de l'un de ses esters (dans ce dernier cas, on vérifie le pH qui doit être légèrement acide ; si besoin est, on acidifie par quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué). La dissolution est rendue totale par agitation ; il se produit, en général, une légère coloration de la liqueur et un échauffement, que l'on limite en refroidissant le récipient réactionnel sous un courant d'eau. Le produit cristallise presque spontanément ; on essore et on recristallise dans l'eau ou dans un solvant organique selon le cas.

1) LES HYDROXY-3 ET DIHYDROXY-4 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

1 - a) (HYDROXY-3 PHÉNYL) ÉTHANOLAMINES.

Nous prendrons comme exemples la préparation du produit (1 AB), puis celle de l'ester de (1 AB), soit (2 A), en décrivant pour ce dernier deux techniques : estérification de l'acide (1) et obtention directe à partir du glyoxylate de méthyle. Déjà, dans notre premier travail [52], nous avons utilisé les esters et hémiacétals glyoxyliques, concurremment à l'acide, pour synthétiser un certain nombre d'isoquinolines.

En outre, nous décrirons les préparations plus particulières des produits (1 A), (1 B), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (19) et (20). (Tableaux récapitulatifs pp. 102 à 111).

— (1 AB) : *Sel réciproque des acides cis- et trans-L-dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxyliques-1.*

Phényléphrine base :

Dissoudre 167 g de chlorhydrate de phényléphrine (1 mole), F = 139-142°, dans 160 ml d'eau, ajouter 53 ml d'ammoniaque (D = 0,89), refroidir. La cristallisation se fait spontanément ; essorer, laver en trois fois avec 100 ml d'eau froide, laver à l'alcool et à l'éther, sécher à l'air à poids constant ; poids : 125 g ; Rdt : 91,5 %.

(1 AB) :

Verser une solution aqueuse d'acide glyoxylique monohydraté renfermant 0,1 molécule d'acide (9,2 g) sur 0,1 molécule de phényléphrine pulvérulente (16,7 g) préparée comme ci-dessus ; agiter jusqu'à dissolution totale. Il se produit un échauffement ; amorcer la cristallisation avec un agitateur, refroidir, finir la cristallisation en mettant au réfrigérateur. Essorer, laver en deux fois avec 20 ml d'eau froide, puis à l'alcool et à l'éther ; sécher à l'air à poids constant ; F = 224-230° (déc.) ; poids : 16,5 g ; Rdt : 73 %. Recristalliser dans l'eau (7 g pour 25 ml) ; F = inchangé.

— (2 A) : L-Dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carboxylate de méthyle-1.

Estérification directe :

Chauffer 2 h à reflux 40 g de (1 AB) dissous dans 400 ml de méthanol renfermant 40 g d'acide chlorhydrique sec ; concentrer à sec sous vide, au bain-marie ; reprendre le résidu par un mélange de méthanol et de benzène, concentrer à nouveau à sec, recommencer plusieurs fois pour sécher complètement ; redissoudre le résidu dans 400 ml de méthanol renfermant 40 g d'acide chlorhydrique gazeux sec, chauffer à reflux 2 h, répéter comme ci-dessus et recommencer trois fois ces opérations. Évaporer une dernière fois à sec, dissoudre enfin le résidu dans 60 ml d'eau alcalinisée par 20 ml d'ammoniaque à 22° Baumé jusqu'à pH 9. La cristallisation se produit spontanément ; essorer, laver à l'eau, sécher :

1^{er} jet : F = 159-160° ; Poids : 18,5 g.

2^e jet (qui se dépose dans le filtrat) : F = 158-160° ; Poids : 15 g.

Poids total : 33,5 g, soit un Rdt de : 78,5 %.

Condensation directe avec le glyoxylate de méthyle .

Nous avons pu préparer aussi les esters de ces acides dihydroxy-tétrahydroisoquinoléinecarboxyliques par condensation directe des glyoxylates d'alkyle sur la phényléphrine, par exemple. Aussi avons-nous eu besoin de disposer aisément de différents esters glyoxyliques — ou de leurs hémiacétals ; nous utilisons indifféremment l'une ou l'autre des formes dans les condensations, car nous avons pu constater comme de nombreux auteurs que les esters glyoxyliques, en milieu alcoolique, sont en équilibre avec leur forme hémiacétal [69]. Nous avons décrit les techniques de préparation de ces esters et de leurs hémiacétals dans notre précédente publication pages 66 à 68 [52].

Pour obtenir la condensation directe du glyoxylate de méthyle sur la phényléphrine, il convient de procéder comme suit :

Chauffer à ébullition, dans 10 ml de méthanol, 1/40 mole de chlorhydrate de phényléphrine (5 g) et ajouter dans la solution chaude 1/40 mole de glyoxylate de méthyle (2,15 g). Concentrer la solution sous vide au bain-marie pour éliminer complètement le solvant, dissoudre le résidu visqueux dans le minimum d'eau et alcaliniser avec de l'ammoniaque jusqu'à pH 8-9. Il se forme un précipité. Essorer, laver à l'eau, sécher.

F = 159-160° ; Poids = 2,37 g ; Rdt : 40 %.

Le produit recristallise dans un mélange de méthanol et d'eau. $F = 161-163^{\circ}$. On observe en C.C.M. une tache pour le produit isolé et deux taches dans les eaux mères. La préparation des homologues supérieurs se fait d'une manière identique, mais dans certains cas nous avons réussi à isoler le mélange d'isomères A + B. La recristallisation de ces mélanges ne permet d'en isoler que l'isomère A.

Nous avons désigné par « à chaud » dans les tableaux les réactions de condensation où l'ester est ajouté à la solution bouillante du chlorhydrate de l'arylalcanolamine dans l'alcool considéré, par opposition à celle des condensations effectuées à l'ébullition à reflux.

Nous avons constaté, d'ailleurs, qu'à l'ébullition les rendements sont meilleurs et le mélange d'isomères A + B se sépare plus aisément.

— (1 A) : *Acide cis-L-dihydroxy-4,6 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carboxylique-1.*

Chauffer à reflux 0,076 mole de (2 A) dans 45 ml de soude 2 N, essorer, rincer avec quelques ml d'eau, amener à pH 5-6 par HCl 6 N, essorer à nouveau, laver en deux fois avec 15 ml d'eau refroidie, puis à l'alcool et à l'éther. $F = 225^{\circ}$ (déc.) ; Rdt : 57 %. En concentrant les eaux mères aqueuses à sec et en reprenant par 18 ml d'eau bouillante le résidu cristallisé, on récupère 1 g de produit, ce qui porte le rendement à 63 %.

Méthylation de (22) [31, 44, 71].

Chauffer à reflux au bain-marie pendant 8 h 0,06 mole de (22) (12,55 g), 0,3 mole d'acide formique (13,80 g) et 0,18 mole de formol à 30 % (18 g) ; reprendre par l'eau et neutraliser, ce qui entraîne la cristallisation d'un produit en tous points identique à (1 A) ; recristalliser dans l'eau.

— (1 B) : *Acide trans-L-dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxylique-1.*

Dissoudre dans 112 ml de DMS 0,36 mole d'acide glyoxylique monohydraté ; ajouter, en agitant, 0,36 mole de phényléphrine base ; il se produit alors un échauffement (env. 45°), la dissolution complète puis une précipitation ; agiter encore 4 h ; essorer sur verre fritté, laver avec 20 ml de DMS, puis à l'alcool et à l'éther. On récupère 45 g de (1 AB), Rdt : 56 %. Si l'on additionne les filtrats réunis de 400 ml d'éthanol absolu et de 200 ml d'éther, on obtient une masse gommeuse qui cristallise. Essorer, laver à l'alcool et à l'éther. Poids : 22,3 g de (1 B). $F = 224-225^{\circ}$ (déc.), Rdt : 27,8 %.

— (15) et (16) : L-dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (15) et L-dihydroxy-4,8 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (16).

A 0,18 mole de phényléphrine base, ajouter une solution renfermant 18 g de formol à 30 % (en poids) et 20 ml d'eau. Il se produit un échauffement important. La dissolution est rapide, suivie d'une prise en masse ; ajouter 200 ml d'eau pour homogénéiser la masse cristallisée et faciliter l'essorage. Essorer. Poids : 24 g ; F = 157-160°. La C.C.M. révèle qu'il y a deux isomères.

Séparation des deux isomères :

24 g de mélange (F = 157-160°) sont recristallisés deux fois dans l'eau sans agiter ; on obtient 7,9 g d'un premier isomère, la dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (15), F = 200-203° (fusion jaune). Les eaux mères de la première recristallisation sont alors concentrées au bain-marie sous vide au 1/3 de leur volume et donnent 9,5 g d'un produit cristallisé, fondant à 170-180° ; ces 9,5 g sont recristallisés à nouveau dans un grand volume d'eau, soit 200 ml, sans agiter. Il se dépose alors des cristaux (4,25 g) du deuxième isomère, la dihydroxy-4,8 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (16). F = 190-198° (fusion rouge sang). Toutes les eaux mères de (15) et (16) peuvent être réunies et concentrées à sec au bain-marie, sous vide. Le résidu recristallisé trois fois dans l'eau redonne 2,10 g de (15), puis les eaux mères de la troisième cristallisation laissent déposer un jet qui, recristallisé dans l'eau, donne 1 g de (16).

Ainsi, cette préparation permet d'obtenir le produit (15) avec un rendement de 30,9 % (10 g), et le produit (16) avec un rendement de 16,3 % (5,25 g).

Mais il est possible également de séparer les isomères en passant par les tartrates : en recristallisant trois fois le mélange, on peut séparer le produit (15) ; on ajoute de l'acide tartrique aux eaux mères réunies, qui renferment encore un mélange ; (T 16) cristallise d'abord, puis (T 15) cristallise, mais ce dernier est hygroscopique et se conserve plus difficilement ; après essorage, on libère (16) à partir de (T 16) par l'ammoniaque.

— (14) : Méthyl-2 isoquinolone-6.

Chauuffer 12 h à 150-160° (température interne), sous un courant de CO₂, un mélange de 10 g de (1 AB), 50 ml de nitrobenzène, 20 ml de mésitylène et 0,5 g de charbon palladié à 5 %. On observe la for-

mation d'eau, caractérisée par le crépitement que produit sa vaporisation. A la fin, le mélange est essoré chaud. Le filtrat refroidi donne un précipité qui, essoré, lavé au mésitylène et séché, donne 5 g d'un produit brut, peu soluble dans l'acétone. Extraire à l'aide d'un Kumagawa par l'acétone. Concentrer les extraits qui donnent 2 g de base anhydre fondant à 198-200°.

— (C 14) : *Chlorure d'hydroxy-6 méthyl-2 isoquinoléinium.*

Ajouter à 50 g de (1 AB) 75 ml de SOCl_2 ; chauffer à reflux 1 h au bain-marie ; chasser sous vide l'excès de chlorure de thionyle, mettre le résidu sirupeux en suspension dans le benzène ; chasser le solvant sous vide. Répéter plusieurs fois cette opération pour éliminer les dernières traces de SOCl_2 . Reprendre le résidu bien sec par 175 ml d'eau, filtrer la solution et évaporer à sec ; traiter le résidu par 100 ml d'alcool à l'ébullition, laisser en contact une nuit, séparer par essorage le produit solide (5 g, constitué par des dérivés soufrés) ; concentrer le filtrat à très petit volume. Refroidir à la glacière. Poids : 24,7 g ; F = 190-200°.

On peut alors passer à la base aisément, en neutralisant par une solution à 10 % de carbonate disodique ; évaporer la solution à sec, chasser les dernières traces d'eau par l'alcool absolu ; extraire le résidu au Kumagawa par l'acétone.

— (19) : *Acide L-iodo-7 dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxylique-1.*

— (20) : *Acide L-iodo-5 dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxylique-1.*

Nous avons iodé (1) en suivant exactement la technique opératoire suivante : verser, par petites portions, une solution aqueuse renfermant 14,5 g d'iode et 18,1 g d'iodure de sodium sur une solution de 11,15 g de (1 AB) dans 47 ml d'éthylamine à 33 % ; on obtient alors une solution jaune clair ; la cristallisation de (19) se produit par addition d'une solution d'acide acétique jusqu'à pH 5-6 ; il suffit d'essorer ; on obtient 2,7 g de (19). F = 260°. Par concentration du filtrat à sec, reprise par l'eau bouillante et filtration, on obtient, après refroidissement du filtrat, 2,2 g de (20) bien cristallisé. F = 205-210°.

— (10) : *L-Dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carbonhydrazide-1.*

Chauffer à reflux 0,1 mole de l'ester méthylique de (1 AB), soit (2 A), avec un excès d'hydrazine hydratée (80 %) dans l'éthanol pendant 30 mn. Par refroidissement, le produit cristallise ; recristalliser dans un mélange méthanol/eau. $F = 222-224^{\circ}$.

— (11) : *L-Isopropylidène-dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbonhydrazide-1.*

Chauffer à reflux pendant 30 mn dans l'acétone le dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbonhydrazide-1. Le dérivé isopropylidénique cristallise ; recristalliser dans l'acétone/eau. $F = 204-206^{\circ}$.

— (12) : *L-Isobutylidène-dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbonhydrazide-1.*

Opérer comme pour (11), en remplaçant l'acétone par un excès de méthyléthylcétone. $F = 192-194^{\circ}$.

— (13) : *L-Salicylidène-dihydroxy-4,6 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbonhydrazide-1.*

Opérer selon (11), en substituant à l'acétone une solution alcoolique d'aldéhyde salicylique. Recristalliser dans l'éthanol. $F = 215^{\circ}$.

1 - b) (DIHYDROXY-3,4 PHÉNYL) ÉTHANOLAMINES.

On condense l'acide glyoxylique avec l'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprénaline en utilisant la même technique que celle qui est mise en œuvre pour les méthahydroxyphényléthanolamines. Nous notons, toutefois, que nous n'avons pas toujours pu obtenir de condensation de ces trois catécholamines avec le glyoxylate de méthyle.

(37 AB + C) : *Sel réciproque des acides cis- et trans-L-trihydroxy-4,6,7 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarboxyliques-1 + L-tétrahydroxy-1,5,7,8 méthyl-3 tétrahydrobenzazépine-3 one-2.*

Verser une solution aqueuse d'acide glyoxylique monohydraté renfermant 0,03 mole d'acide sur 0,03 mole d'adrénaline base pulvé-

rule, bien agiter ; tout se solubilise, puis se colore et cristallise spontanément ; essorer, laver à l'alcool et à l'éther, sécher à l'air à poids constant. Rdt : 93 %. F = 180° (déc.).

— (37 C) : L-tétrahydroxy-1,5,7,8 méthyl-3 tétrahydrobenzazépine-3 one-2.

En traitant, à froid, 5 g de (37 AB + C) par 10 ml d'HCl normal et en laissant en contact 24 h, on constate qu'il reste une partie insoluble. Essorer, laver à l'alcool et à l'éther cette fraction insoluble qui représente 1,3 g, F = 185-190°, et qui donne une seule tache en C.C.M.

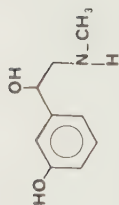
— (38 C) : L-Tétrahydroxy-1,5,7,8 tétrahydrobenzazépine-3 one-2.

Verser sur 10 g de noradrénaline base une solution d'acide glyoxylique renfermant 6 g d'acide pour 10 ml d'eau (soit un excès de 10 % d'acide). Il se produit une coloration et un échauffement léger ; en grattant les parois avec un agitateur, on obtient un produit cristallisé qu'il suffit d'essorer et de laver avec les eaux mères, à l'alcool, et enfin à l'éther ; en séchant à l'air à poids constant, on obtient 12 g de produit fondant à 205°, contenant une molécule d'eau. Rdt : 80 %.

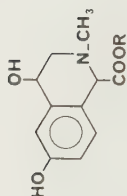
— (39 C) : L-Tétrahydroxy-1,5,7,8 isopropyl-3 tétrahydrobenzazépine-3 one-2.

Mettre 0,05 mole d'isopropylnoradrénaline base et 0,05 mole d'acide glyoxylique monohydraté dans une fiole d'Erlenmeyer ; ajouter du méthanol ; surmonter l'Erlenmeyer d'un réfrigérant, chauffer doucement (sur une plaque électrique) jusqu'à dissolution, qui est suivie presque immédiatement d'une précipitation. Laisser refroidir, essorer ; on obtient un produit blanc qui jaunit à l'air, insoluble dans l'acétone et le méthanol et peu soluble dans l'eau. Le produit doit être lavé à l'eau, mais non recristallisé à chaud, sinon il jaunit, vraisemblablement par oxydation. Rdt brut : 82 %. F = 188-190°.

Matière première :
(M.P.)



Produits de condensation :

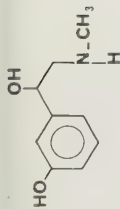


Phényléphrine

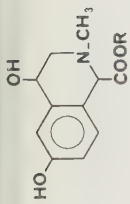
Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate d'alkyle (ester).

N°	R	NBRE DE MOLES I AB	NBRE DE MOLES M.P.	NBRE DE MOLES A.G.	NBRE DE MOLES ESTER	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C.)	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES			F (°C.)	C.C.M. NBRE DE LACHES	
										C %	H %	N %			
1 AB	H		0,1	0,1		Eau	T.O.	90	Eau	Calc. pr : $C_{11}H_{13}NO_4$ Tr. :	59,18	5,87	6,28 59,21 5,78 6,45	235	2
1 B	H		0,1	0,1		DMS	T.O.	27	Eau				235	1	
1 AB	H		0,1	0,1				58					235	2	
2 A	CH_3	0,1				HCl/Méthanol 20 %	65	78	Acétone	Calc. pr : $C_{12}H_{15}NO_4$ Tr. :	60,75	6,37	5,90 60,43 6,39 6,01	160	1
2 A			0,1		0,1	Méthanol	à chaud	30-40	Méthanol + eau				163	1	
2 A			0,1		0,1	Méthanol	65 (4 h)	50	Méthanol + eau				162-3	1	
3 A	C_2H_5	0,1				HCl/Éthanol 20 %	80		Méthanol	Calc. pr : $C_{13}H_{17}NO_4$ Tr. :	62,14	6,82	5,57 62,35 7,04 5,62	170	1
3 A 3 A + B			0,1 0,1		0,1 0,1	Éthanol Éthanol	à chaud 80 (4 h)	57	Méthanol Méthanol				171-5 140-170	1 2	

Matière première :
(M.P.)



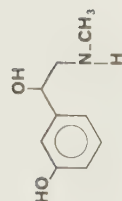
Produits de condensation :



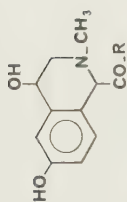
Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate d'alkyle (ester).

N°	R	Nbre de moles I AB	Nbre de moles M.P.	Nbre de moles A.G.	Nbre de moles ester	Milieu réactionnel	θ (°C.)	Rdt %	Solvants de recristall.	Analyses				F (°C.)	C.C.M. Nbre de lachés
										Calc. pr :	C %	H %	N %		
4 A	C ₃ H ₇	0,1				HCl/Propanol 20 %	97		Acétone	Calc. pr : C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ Tr.	63,38	7,22	5,28	157	1
4 A.								30	Méthanol + eau	63,62	7,22	5,44	158-9 140-2	1 2	
4 A + B			0,1		0,1	Propanol	à chaud	20		Calc. pr : C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ Tr.	63,38	7,22	5,28		
4 A + B			0,1		0,1	Propanol	97 (4 h)	73			63,50	7,40	5,42	140-160	2
5 A	$\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,1				HCl/Isopropanol 25 %	82		Méthanol	Calc. pr : C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ Tr.	63,38	7,22	5,28	168-170	1
5 A											63,32	7,43	5,30		
			0,1		0,1	Isopropanol	à chaud	31	Méthanol + eau					172-3	1
5 A + B								16						135-8 165	2
6 A	C ₄ H ₉	0,1				HCl/Butanol 5 %	118		Méthanol + eau	Calc. pr : C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ Tr.	64,49	7,58	5,01	143-5	1
6 A								29			64,59	7,57	5,20	143-5 100-	2
6 A + B			0,1		0,1	Butanol	à chaud	12						126-8	

Matière première :
(M.P.)



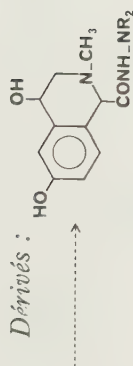
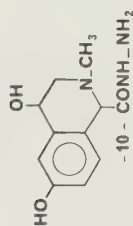
Produits de condensation :



Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.), Glyoxylate d'alkyle (ester) ou hydrazine.

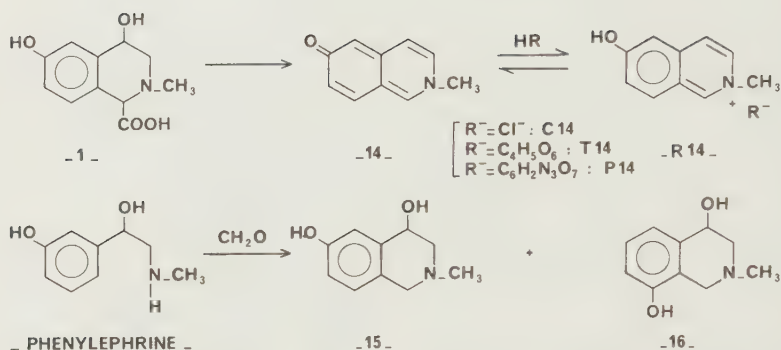
N°	R	Nbre de moles I AB	Nbre de moles M.P.	Nbre de moles A.G.	Nbre de moles ESTER	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C.)	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES			F (°C.)	C.C.M. Nbre de TACHES
7 A + B	OC ₄ H ₉ <i>iso</i>	0,1				HCl/Isobutanol 10 %	107	82 (brut) 63 (recris.)	Méthanol	Calc. pr : C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ Tr. :	C % H % N %	5,01 7,58 5,01	110-120	2
7 A			0,1		0,1	Isobutanol	à chaud	40	Méthanol + eau	Tr. :		5,06	166-7	1
7 A + B								10					166-8	1
													130-150	2
8 A	OC ₅ H ₁₁ ⁿ	0,1				HCl/Pentanol 10 %	138	26	Méthanol + eau	Calc. pr : C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ Tr. :		4,78 7,90 4,88	130	1
8 A		0,1			0,1	Pentanol	à chaud	27	Méthanol + eau	Tr. :		4,82	130	1
9 A	OC ₅ H ₁₁ <i>iso</i>	0,1				HCl/Isopentanol 10 %	117	85 (brut) 19 (recris.)	Méthanol + eau 50 %	Calc. pr : C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ Tr. :		4,78 7,90 4,82	153-5	1
9 A			0,1		0,1	Isopentanol	à chaud	30-40	Méthanol + eau	Tr. :			153-5	1
10	NH - NH ₂		2 A 0,1			NH ₂ NH ₂ / Éthanol	80	98	Méthanol + eau	Calc. pr : C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ Tr. :		17,71 6,37 17,93	222-4	

Matière première :
(M.P.)

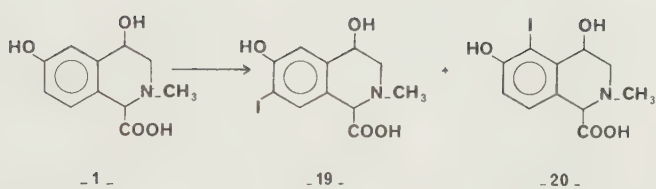


Réactifs : Cétone ou aldéhyde.

N ^o	= R ₂	MATIÈRE PREMIÈRE	RÉACTIF	Rdt %	SOLVANTS DE RECRYSTALLISATION	ANALYSES	F (°C.)
						C % H % N %	
11		10	Acétone	90	Acétone + eau	Calc. pr : 60,63 6,91 15,15 C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ Tr. : 60,52 7,08 15,01	204-6
12		10	Méthyléthylcétone	90	Méthyléthylcétone	Calc. pr : 61,84 7,27 14,42 C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ Tr. : 61,83 7,30 14,20	192-4
13		10	Aldéhyde salicylique / Éthanol	90	Éthanol + eau	Calc. pr : 63,33 5,61 12,31 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ Tr. : 63,36 5,77 12,75	215

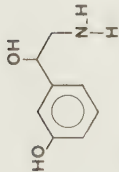


N ^o		ANALYSES		
		C %	H %	N %
14	Calculé pour : C ₁₀ H ₉ NO	75,45	5,70	8,80
	Trouvé :	75,48	5,72	8,72
C 14	Calculé pour : C ₁₀ H ₁₀ ClNO, H ₂ O	Cl % = 16,6		
	Trouvé :	Cl % = 16,5 - 16,6		
T 14	Calculé pour : C ₁₄ H ₁₅ NO ₇ , H ₂ O	51,37	5,24	4,28
	Trouvé :	50,98	6,02	4,11
	Calculé pour : C ₁₄ H ₁₅ NO ₇	54,37	4,89	4,53
	Trouvé :	53,67	5,23	5,05
P 14	Calculé pour : C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₈	50,80	3,20	13,51
	Trouvé :	50,3	3,25	14,18
15	Calculé pour : C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	67,02	7,31	7,82
	Trouvé :	66,80	7,23	7,56
16	Calculé pour : C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	67,02	7,31	7,82
	Trouvé :	66,92	7,25	7,47

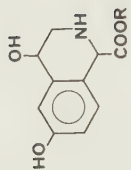


N°		ANALYSES			
		C %	H %	N %	I %
19	Calculé pour : $C_{11}H_{12}INO_4$	37,85	3,46	4,01	36,40
	Trouvé :	37,73	3,82	4,20	36,28
20	Calculé pour : $C_{11}H_{12}INO_4$	37,85	3,46	4,01	36,40
	Trouvé :	37,95	3,63	4,03	36,64
20, HI	Calculé pour : $C_{11}H_{13}I_2NO_4$	27,7	2,74	2,93	53,21
	Trouvé :	27,92	2,61	2 84	53,54

Matière première :
(M.P.)
Norphényléphrine



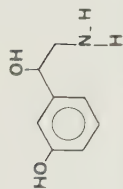
Produits de condensation :



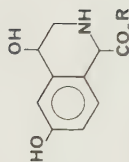
Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate d'alkyle (ester).

N°	R	NBRE DE MOLES 22 AB	NBRE DE MOLES M.P.	NBRE DE MOLES A.G. OU ESTER	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C.)	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES				F (°C.)	C.C.M. NBRE DE TACHES
22 AB	H		0,1	0,1	Eau		87		Calc. pr : $C_{10}H_{11}NO_4$ Tr.	57,41	5,30	6,70	238	2
23 A + B	CH ₃	0,1			HCl/Méthanol 10 %		65	Méthanol + eau	Calc. pr : $C_{11}H_{13}NO_4$ Tr.	59,18 59,11	5,87 5,68	6,28 6,21	180 (déc.)	2
23 A			0,1	0,1	Méthanol	T.O. 65 (4 h)	20 62	Méthanol					183-5	1
24 A + B	C ₂ H ₅	0,1			HCl/Éthanol 10 %	80	66 (brut) 39 (recris.)	Éthanol	Calc. pr : $C_{12}H_{15}NO_4$ Tr.	60,75 60,69	6,37 6,48	5,90 6,05	180-190 194-195	2 1
24 A			0,1	0,1	Éthanol	T.O.	53	Éthanol					190-192	1
25 A	C ₃ H ₇	0,1			HCl/Propanol 10 %	100	52	Méthanol 50 %	Calc. pr : $C_{13}H_{17}NO_4$ Tr.	62,14 61,97	6,82 6,75	5,57 5,58	165-166	1
17	C ₄ H ₉		0,1	0,1	Butanol	118 (4 h)	38	Éthanol	Calc. pr : $C_{14}H_{19}NO_4$ Tr.	63,38 63,30	7,22 7,35	5,28 5,31	158-160	1

Matière première :
(M.P.)



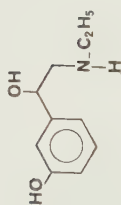
Produits de condensation :



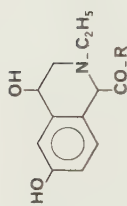
Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate d'alkyle (ester). N° 22 AB : R = OH

N°	R	NBRE DE MOLES 22 AB	NBRE DE MOLES M.P.	NBRE DE MOLES A.G. OU ESTER	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C.)	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES			F (°C.)	C.C.M. NBRE DE TACHES
									C %	H %	N %		
26 A	OC ₄ H ₉ _{iso}	0,1			HCl / Isobutanol 10 %	100	14	Méthyléthyl-cétone	Calc. pr : C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ Trouvé : 63,19	7,22	5,28	148-9	1
18	OC ₅ H ₁₁ ⁿ		0,1	0,1	Pentanol	138 (4 h)	30	Éthanol	Calc. pr : C ₁₃ H ₂₁ NO ₄ Trouvé : 64,65	7,58	5,01	152-5	1
27 A	OC ₅ H ₁₁ _{iso}	0,1			HCl / Isopentanol 10 %	100	10	Méthyléthyl-cétone	Calc. pr : C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ , H ₂ O (3/4) Trouvé : 61,49	7,74	4,48		1
28	NH - NH ₂		23 A 0,05		Hydrazine hydratée / Éthanol		85		Calc. pr : C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ Trouvé : 53,80	5,87	18,83	212-5	
									53,80	6,04	18,63		

Matière première :
(M.P.)



Produits de condensation :

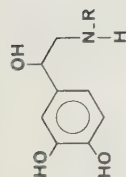


N-éthylmorphényléphrine

Réactif : Acide glyoxylique (A.G.)

N°	R	NBRE DE MOLES M.P.	NBRE DE MOLES A. G.	RÉACTIF	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C.)	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES			F (°C.)	C.C.M.	NBRE DE TACHES
									C %	H %	N %			
30 AB	OH	0,1	0,1		Éthanol	T.O.	80	Eau	Calc. pr : C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ Tr.	60,75	6,37	5,90	212	2
31 A	OCH ₃	30 AB 0,1			HCl/Méthanol 10 %	65		Eau	Calc. pr : C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ Tr.	62,14	6,82	5,57	139-140	1
32	NH · NH ₂	31 A 0,05		NH ₂ NH ₂ H ₂ O	Éthanol	80	80	Éthanol	Calc. pr : C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ Tr.	57,35	6,82	16,72	219-220	1
									57,16	6,85	16,64			

Matière première :
(M.P.)

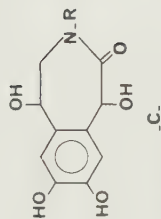
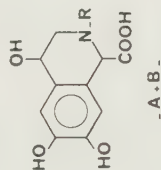


R = H
R = CH₃
R = CH(CH₃)₂

Noradriachine
Adriachine
Isoprenaline

Réactif : Acide glyoxylique (A.G.)

Produits de condensation :



N°	R	Nbre de moles M.P.	Nbre de moles A.G.	Milieu réactionnel	Rdt %	Analyses			F (°C.)	C.C.M. Nbre de taches	
						C %	H %	N %			
37 A B + C	CH ₃	0,05	0,05	Eau	93	Calc. pr : C ₁₁ H ₁₃ NO ₅ , H ₂ O Tr. : 51,36 5,87 5,44	51,69	5,62	5,64	180 (déc.)	2
37 C	CH ₃	37 AB + C 0,01		HCl dilué	26	Calc. pr : C ₁₁ H ₁₃ NO ₅ Tr. : 55,23 5,48 5,86	55,11	5,37	5,71	208-210	1
38 C	H	0,01	0,01	Eau	77	Calc. pr : C ₁₀ H ₁₁ NO ₅ , H ₂ O Tr. : 49,38 5,39 5,76	49,42	5,40	5,87	205-210	1
39 C	CH(CH ₃) ₂	0,05	0,05	Méthanol	82	Calc. pr : C ₁₃ H ₁₇ NO ₅ Tr. : 58,42 6,41 5,24	58,35	6,53	5,46	188-190	

2) LES HYDROXY-4 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

La technique expérimentale utilisée pour la préparation des produits de cette série est identique à celle décrite ci-dessus pour les *métahydroxyphényléthanolamines* :

— (33 A + B) : DL-(Hydroxy-4 phényle)-6 méthyle-4 hydroxy-2 morpholinone-3 et acide DL-(hydroxy-4 phényle)-5 méthyle-3 oxazolidine-carboxylique-2.

Dissoudre 0,05 mole d'acide glyoxylique dans un minimum d'eau et verser sur 0,05 mole de synéphrine base. Il se produit un échauffement et une prise en masse rapide ; essorer ; recristalliser dans un mélange méthanol/eau ou dans l'alcool absolu. Rdt : 80 %. F = 135°. Recristallisé dans un mélange méthanol/eau, cristallise avec 1 mole d'eau. F = 135°. Recristallisé dans l'alcool absolu, cristallise anhydre. F = 150°.

— (33 B) : DL-(Hydroxy-4 phényle)-6 méthyle-4 hydroxy-2 morpholinone-3.

Mettre en suspension 0,05 mole de synéphrine base dans 15 ml d'eau ; ajouter 0,05 g de glyoxylate de méthyle fraîchement préparé (vérifier que le pH est légèrement acide) ; il se produit une dissolution totale. Au bout de quelques jours, des cristaux en aiguilles apparaissent. F = 127-128°. Le produit recristallisé dans l'eau, sans gratter, donne un petit échantillon de paillettes brillantes (aspect du mica) qui constituent le (33 B).

— (34) : DL-(Hydroxy-4 phényle)-5 méthyle-3 oxazolidinecarboxylate de méthyle-2.

Verser 0,1 mole de glyoxylate de méthyle (8,7 g), sur 500 ml d'une solution méthanolique de synéphrine base (16,5 g) ; il se produit une réaction vive ; la solution devient presque immédiatement jaune ocre ; le pH primitivement alcalin devient, au bout de trois jours, sensiblement neutre ; chasser, deux jours après, le méthanol sous vide. Le résidu est une huile jaune ; triturer dans l'éther ; décantier l'éther ; évaporer ; on obtient une huile jaune qui cristallise au bout d'un certain temps. On reprend alors ce mélange par du méthanol qui permet de séparer des cristaux de (34) fondant à 118°.

3) LES PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

Les produits de condensation résultant de l'action de l'acide glyoxylique sur les phényléthanolamines peuvent se préparer selon la technique générale utilisée dans ce travail. Toutefois, nous avons constaté que le rendement est meilleur si l'on fait réagir deux molécules de phényléthanolamine sur une molécule d'acide glyoxylique.

Au cours de ces condensations, nous avons obtenu, notamment, des produits correspondant analytiquement aux bases N-formylées, ce qui nous a conduits à formyler directement, par une méthode classique, ces mêmes bases pour comparer entre eux les produits résultant de l'action de l'acide glyoxylique et ceux qui résultent de la formylation.

Nous nous limiterons ici à exposer trois techniques opératoires, les deux premières se rapportant à l'obtention des dérivés de l'acide glyoxylique et la troisième à celle de la formylation directe, puisque, devant la complexité des réactions, nous avons dû exposer certains détails opératoires au cours de la deuxième partie de ce travail ; l'ensemble des produits obtenus se trouvera exposé dans des tableaux.

— (47) : *L-Hydroxy-2 diméthyl-3,4 phényl-5 oxazolidine*.

Dissoudre 0,01 mole (0,92 g) d'acide glyoxylique dans 100 ml d'éther ; verser cette solution sur 0,02 mole de (-) éphédrine base dissoute (3,66 g) dans 15 ml d'éther. Le produit cristallise aussitôt (on note un pH alcalin). Essorer, sécher. $F = 165^{\circ}$. Recristalliser dans l'alcool absolu ; sécher. $F = 165^{\circ}$.

— (49) et (50) : *L-Hydroxy-2 diméthyl-4,5 phényl-6 morpholinone-3*
(49) et *L-diméthyl-3,4 phényl-5 oxazolidinecarboxylate de méthyle-2*
(50).

Ajouter 0,04 mole de glyoxylate de méthyle (3,52 g) à 0,04 mole d'éphédrine base (7,32 g) dans 20 ml de méthanol. Le pH, initialement alcalin, devient au bout d'un certain temps neutre. La solution méthanolique se concentre à l'air, et il se forme un produit cristallisé ; essorer, laver à l'éther. $F = 190^{\circ}$ net, sans décomposition (49). Le filtrat éthéré, après concentration, donne une huile. $E_{b,25} = 135^{\circ}$ (50).

— (51), (52) et (48) : *Formiate d'éphédrine* (51), *N,O, diformyléphédrine* (52), *O-formyléphédrine* et *N-formyléphédrine* (48).

On formyle l'éphédrine selon la technique de SHEEHAN et YANG [123]. On redistille, avant l'emploi, 45 ml d'anhydride acétique R.P. et on les ajoute goutte à goutte, en une demi-heure, à 135 ml d'acide formique à 98 %. Cette opération s'effectue dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome surmontée d'une tulipe desséchante (anhydrone). Continuer l'agitation pendant l'élévation de température due à la réaction.

Lorsque la température est revenue à la normale, on refroidit le ballon dans une saumure et on ajoute 11,13 g d'éphédrine base en agitant. Continuer l'agitation pendant 1 h après la fin de l'addition. Distiller alors sous pression réduite à 45° l'excès d'anhydride acétique et d'acide formique, en évitant toute trace d'humidité. On obtient une huile résiduelle dont une partie est traitée par l'éther, ce qui permet de séparer une fraction solide (51), $F = 95^\circ$, et une huile, $Eb_{0,1} = 170-180^\circ$ (52). L'huile soluble dans l'éther est distillée ; il passe une première fraction sous 0,5 mm à 140° qui cristallise dans le récepteur, fondant à 95°, et qui s'avère identique à (51), et une deuxième fraction qui passe sous 0,25 mm à 165-170°, et qui correspond au produit (48).

Matière première : $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{NH}_2$ β -phényl-isopropylamine (amphétamine)
(M.P.)

Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Anhydride acétique et acide formique : 1 : 3 - (Ac_2O , HCOOH)

Produits de condensation :



N°	NOMBRE DE MOLES M.P.	NOMBRE DE MOLES A.G.	MILIEU RÉACTIONNEL	ANALYSES			F. ou Eb. (°C.)
				C %	H %	N %	
40	0,1	0,05	Eau	Calc. pr : 73,59%	8,03	8,57	159-160
				$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$			
				Tr. : 74,01	8,17	8,38	
41				Calc. pr : 66,27	8,34	7,73	124 $\text{Eb}_{0,5} = 118-120$
				$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$			
				Tr. : 66,32	8,35	8,03	
42	0,05		$\text{Ac}_2\text{O} - \text{HCOOH}$	Calc. pr : 73,59	8,03	8,58	$\text{Eb}_{0,5} = 150$
				$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$			
				Tr. : 73,80	8,15	8,48	

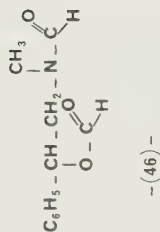
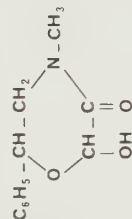
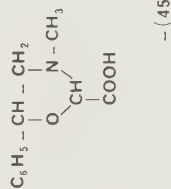
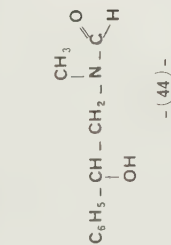
Matière première :
(M.P.)



Halostachine

Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Anhydride acétique et acide formique : 1 : 3 - (Ac₂O, HCOOH).

Produits de condensation :

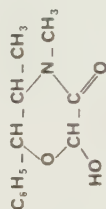
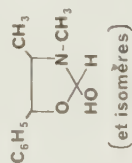


N°	NOMBRE DE MOLES M.P.	NOMBRE DE MOLES A.G.	MILIEU RÉACTIONNEL	ANALYSES			F. ou Eb. (°C.)
				C %	H %	N %	
43	0,05	0,05	Ethanol	(précurseur de 44 et 45)			Eb _{0,5} = 150-5
44	0,05	0,05	Ethanol	Calc. pr : 67,01	7,31	7,81	95
			Ac ₂ O, HCOOH	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ Tr. : 67,05	7,33	7,86	
45 A + B	0,05	0,05	Ethanol	Calc. pr : 63,75	6,32	6,76	165
			Ac ₂ O, HCOOH	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N Tr. : 63,33	6,67	6,79	
46	0,05		Ethanol	Calc. pr : 63,75	6,32	6,76	Eb _{0,5} = 170
			Ac ₂ O, HCOOH	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N Tr. : 64,06	6,28	6,81	

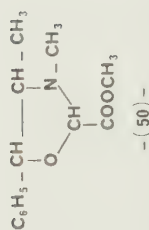
Matière première : $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{NH}-\text{CH}_3$ (-) Éphédrine
(M.P.)

Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate de méthyle ($\text{G}\cdot\text{CH}_3$).

Produits de condensation :



-(49) -



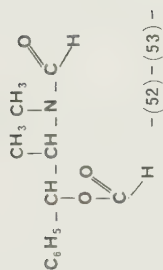
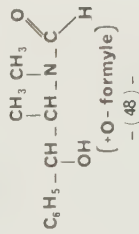
N°	NBRE DE MOLES M.P.	NBRE DE MOLES A.G.	NBRE DE MOLES G.CH ₃	MILIEU RÉACTIONNEL	ANALYSES			F. ou Eb. (°C.)	C.C.M. NBRE DE TACHES
					C %	H %	N %		
47	0,2	0,1		Ether	Calc. pr. : C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ Tr. : 68,37	7,82	7,25	165	1
49					Calc. pr. : C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ Tr. : 65,14	6,83	6,33	190	1
	0,1		0,1	Méthanol	Tr. : 65,27	6,84	6,29		
50					Calc. pr. : C ₁₃ H ₁₇ NO ₃ Tr. : 66,36	7,39	20,40	Eb _{0,25} = 135	1
					O ₁₀	7,42	21,59		

Matière première :
(M.P.)

Dans le cas de [53] : (-) Éphédrine ou (+) pseudo-éphédrine

Réactifs : Anhydride acétique et acide formique : 1 : 3 (Ac₂O, HCOOH).

Produits de condensation :

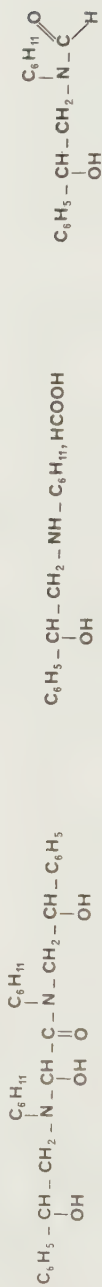


N°	NOMBRE DE MOLES M.P.	MILIEU RÉACTIONNEL	ANALYSES			F. ou Eb. (°C.)
			C %	H %	N %	
48	0,05	Ac ₂ O, HCOOH	Calc. pr : C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	7,82	7,25	150-167
			Tr. :	7,80	7,13	Eb _{0,25} = 165-7
51	0,05	Ac ₂ O, HCOOH	Calc. pr : C ₁₁ H ₁₇ NO ₃	8,11	6,63	95
			Tr. :	8,11	7,70	
52	0,05	Ac ₂ O, HCOOH	Calc. pr : C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	6,33	6,33	Eb ₁ = 170-180
			Tr. :	7,99	6,82	
53	0,05	Ac ₂ O, HCOOH	Calc. pr : C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	6,83	6,33	92
			Tr. :	6,82	6,33	

Matière première : $\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ N. Cyclohexyl-phényléthanolamine

Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Anhydride acétique et acide formique : 1 : 3 (Ac_2O , HCOOH).

Produits de condensation :



-(55) -

-(56) -

-(57) -

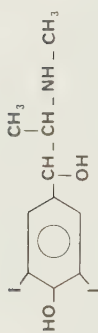
N°	NOMBRE DE MOLES M.P.	NOMBRE DE MOLES A.G.	MILIEU RÉACTIONNEL	ANALYSES			F. ou Eb. (°C.)
				C %	H %	N %	
55	0,2	0,1	Méthanol	Calc. pr : $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ Tr. :	72,84 8,56	5,66 5,82	140
				Calc. pr : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ Tr. :	67,92 8,68	5,28 5,61	
56			Ac_2O , HCOOH	Calc. pr : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ Tr. :	67,78 8,73	5,61 5,66	115
57	0,05			Calc. pr : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ Tr. :	72,83 8,56	5,66 5,66	
					72,51 8,39		Eb ₁ = 200

4) L'HYDROXY-4 DIIODO-3,5 ÉPHÉDRINE.

— (58 A + B) : *(Hydroxy-4 diiodo-3,5 phényl)-6 diméthyl-4,5 hydroxy-2 morpholinone-3 + acide (hydroxy-4 diiodo-3,5 phényl)-5 diméthyl-3,4 oxazolidinecarboxylique-2.*

Une solution aqueuse (7 ml) renfermant 0,1 mole d'acide glyoxylique (0,92 g) est versée sur une solution alcoolique (alcool à 95°), renfermant 0,01 mole d'hydroxy-4 diiodo-3,5 éphédrine (4,3 g). Chauffer légèrement ; tout se solubilise et le pH se stabilise à 6 ; la solution cristallise lentement. Laisser trois jours en contact ; essorer, laver ; Poids : 4,5 g. F = 85°. Recristalliser dans l'isopropanol. F inchangé. Comme nous le verrons à l'analyse, le produit contient deux molécules d'eau.

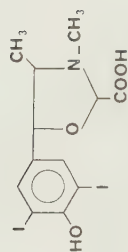
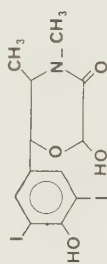
Matière première :
(M.P.)



Diiodo *p*-hydroxyphédrine

Réactif : Acide glyoxylique (A.G.).

Produits de condensation :



- B -

- A -

N°	NOMBRE DE MOLES M.P.	NOMBRE DE MOLES A.G.	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C.)	ANALYSES				F. (°C.)
					C %	H %	I %	N %	
58 A + B	0,01	0,01	Ethanol + eau	à chaud	Calc. pr : 28,42	2,98		2,76	85
					$C_{12}H_{13}I_2NO_4, 2H_2O$				
					Tr. : 27,72	3,26		2,95	
					Calc. pr : 51,90			2,86	135
					$C_{12}H_{13}I_2NO_4$				
					Produits séchés			2,69	
					Tr. :				

CHAPITRE II

CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE AVEC L'AMINO-2 BENZHYDROL ET SES DÉRIVÉS

Méthode générale.

Préparation de l'amino-2 benzhydrol.

L'*o*-aminobenzhydrol a été préparé par réduction de l'*o*-aminobenzophénone [121] ; habituellement, on utilise pour cette réduction l'hydruure d'aluminium et de lithium [132]. Nous avons préféré, pour notre part, utiliser le borohydruure de potassium qui nous a paru moins dangereux et tout aussi efficace.

Dissoudre 0,1 mole, soit 19,7 g d'*o*-aminobenzophénone dans 400 ml de méthanol ; agiter la solution, maintenir entre 30 et 32° et ajouter par petites portions le borohydruure de potassium (12 g, soit 0,2 mole + 10 % d'excès). A la fin de l'addition, chauffer au bain-marie à reflux 15 mn ; on note dès le début du chauffage la décoloration presque immédiate ; filtrer à chaud sur charbon végétal, ajouter, après refroidissement et en agitant, 15 ml de soude 0 N et 325 ml d'eau. La précipitation et la cristallisation se produisent alors ; essorer, laver à l'eau jusqu'à pH neutre du filtrat. On obtient 18 g au total de produit blanc fondant à 118°, avec un rendement de 80 %.

1. (60 A + B) : ACIDES PHÉNYL-4 DIHYDROBENZOXAZINE-3,1 CARBOXYLIQUES-2 *cis* ET *trans*.

Verser une solution méthanolique d'acide glyoxylique monohydraté, renfermant 0,01 mole d'acide, dans une solution méthanolique d'*o*-aminobenzhydrol renfermant 0,01 mole de base ; gratter. Il apparaît des cristaux blancs (deux taches en C.C.M.). $F = 135-140^{\circ}$ (déc.). Rdt : 80 %. Recrystalliser dans l'alcool-hexane. Par recrystallisation du produit dans l'alcool, on sépare l'un des deux isomères à l'état pur, soit (60 A) (une seule tache en C.C.M.).

2. PRÉPARATION DU CHLORO-5 AMINO-2 BENZHYDROL.

Le chloro-5 amino-2 benzhydrol a été préparé par réduction de la chloro-5 amino-2 benzophénone, en substituant à l'hydrure d'aluminium et de lithium utilisé habituellement [132] le borohydrure de potassium, qui nous a permis d'obtenir le chloro-5 amino-2 benzhydrol avec un rendement de 77 %.

— (63 A + B) : *Acides chloro-6 phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2 cis et trans.*

Ajouter 0,22 g d'acide glyoxylique monohydraté dans une fiole d'Erlenmeyer renfermant 0,058 g de chloro-5 amino-2 benzhydrol et 3 ml de méthanol ; le produit cristallise aussitôt en très gros cristaux blancs qu'il suffit de laver au méthanol, puis à l'éther. $F = 100-105^{\circ}$ (déc.) (63 A + B). Ce produit présente en C.C.M. deux taches. Par recrystallisation, on sépare un produit fondant à 110° (63 A) correspondant à la tache inférieure. Si l'on concentre maintenant les eaux mères de la première opération, on isole un produit fondant à 95° qui correspond à la tache supérieure (63 B).

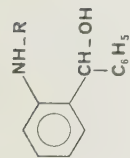
3. PRÉPARATION DU NITRO-5 AMINO-2 BENZHYDROL.

Nous avons employé, là encore, au lieu de l'hydrure d'aluminium et de lithium, le borohydrure de potassium pour réduire la nitro-5 amino-2 benzophénone.

— (65 A + 65 B) : *Acides nitro-6 phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2* cis et trans.

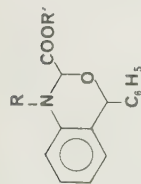
Ajouter, dans une fiole d'Erlenmeyer renfermant 1 g de nitro-aminobenzhydrol et 10 ml de méthanol, 0,37 g d'acide glyoxylique solide. Tout se solubilise. Ajouter de l'eau goutte à goutte jusqu'à ce qu'un léger trouble apparaisse. Laisser 48 h ; on obtient un produit cristallisé. Essorer, laver avec un mélange méthanol-eau, puis à l'éther. On obtient (65 A), F = 178° (déc.), présentant une seule tache en C.C.M. Rdt : 62 %. Les eaux mères sont additionnées d'eau goutte à goutte : (65 B) cristallise ; essorer. F = 150°, donnant une deuxième tache en C.C.M.

Matière première :
(M.P.)



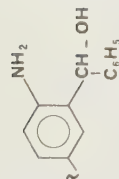
R = H : Amino-2 benzhydrol
R = CH₃ : Méthylamino-2 benzhydrol

Produits de condensation :



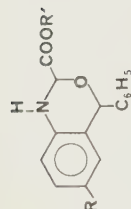
Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate de méthyle (G.CH₃).

N°	R	R'	NOMBRE DE MOLES M.P.	NOMBRE DE MOLES A.G.	NOMBRE DE MOLES C ₂ H ₅	MILIEU RÉACTIONNEL	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES			F. (°C.)	C.C.M. NOMBRE DE TACHES	
									C %	H %	N %			
60 A + B	H	H	0,05	0,05		Méthanol	80	Ethanol /Hexane	Calc. pr : C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	70,58	5,13	5,49	135 (déc.)	2
60 A							50	Méthanol	Tr. :	70,56	5,42	5,56		
61 A	H	CH ₃	0,05		0,05	Méthanol	75	Méthanol	Calc. pr C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	71,36	5,61	5,20	117	1
									Tr. :	70,54	5,44	5,29		
62 A	CH ₃	CH ₃	0,05		0,05	Ethanol	42		Calc. pr : C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	72,06	6,05	4,94	135	1
							63	Méthanol	Tr. :	72,16	6,17	5,14		
62 B							21		Calc. pr : C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	72,06	6,05	4,94	85 125 (brut)	2
									Tr. :	73,38	5,92	4,93	85	1



R = Cl : Amino-2 chloro-5 benzhydrol
 R = NO₂ : Amino-2 nitro-5 benzhydrol

Réactifs : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate d'alkyle (ester).



N°	R	R'	NOMBRE DE MOLES M.P.	NOMBRE DE MOLES A.G.	NOMBRE DE MOLES ESTER	MILIEU RÉACTIONNEL	Rdt %	SOLVANTS DE RECRISTALL.	ANALYSES	F.	C.C.M. NOMBRE DE TACHES
									C % H % N %	(°C.)	
63 A							90 brut			110 (déc.)	1
63 A + B	Cl	H	0,01	0,01		Méthanol			Calc. pr : 58,53 4,58 4,55 C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₃ , H ₂ O Cl % = 11,50 Tr. : 58,53 4,94 4,38 Cl % = 11,37	100-5 (déc.)	2
63 B							58 recris.			95 (déc.)	1
64 A	Cl	CH ₃	0,01		0,01	Méthanol	80 brut		Calc. pr : 63,28 4,64 4,61 C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₃ Cl % = 11,67 Tr. : 63,28 4,68 4,80 Cl % = 11,69	150	1
65 A									Calc. pr : 60,00 4,03 9,33 C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅	178	1
65 A + B	NO ₂	H	0,01	0,01		Méthanol + eau 99 : 1	61	Méthanol	Tr. : 60,18 3,94 9,39		2
65 B										150	1
66 A							48		Calc. pr : 61,14 4,49 8,91 C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₅	180-2	1
66 B	NO ₂	CH ₃	0,01		0,01	HCl/Méthanol (pH : 2)	28	Méthanol	Tr. : 61,32 4,56 9,03		
									Calc. pr : 61,14 4,49 8,91 C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₅	145	1
									Tr. : 61,25 4,55 8,92		
67 A	NO ₂	C ₂ H ₅	0,01		0,01	Ethanol			Calc. pr : 62,19 4,91 8,53 C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅	190	1
									Tr. : 61,37 4,70 8,69		

CHAPITRE III

CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE AVEC UN AMINOTHIOL, UN MERCAPTO-AMINOACIDE ET UN HYDROXY-AMINOACIDE

Méthode générale.

L'acide glyoxylique (ou le glyoxylate de méthyle), dissous dans le méthanol ou l'éthanol, est ajouté à une solution équimoléculaire de l'aminothiols (ou aminoacide) dans le même solvant. Après 2-3 h de repos ou de chauffage à reflux, selon le cas, le mélange réactionnel est concentré à sec, sous vide, à 40-50°, dans un évaporateur rotatif et le produit de condensation est recristallisé.

Nous retrouverons ci-dessous les particularités de préparation de certains de ces composés.

1) CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE OU DU GLYOXYLATE DE MÉTHYLE AVEC LE CHLORHYDRATE DE CYSTÉAMINE.

Chlorhydrate de cystéamine.

Nous avons utilisé d'abord le chlorhydrate de cystéamine (Fluka), sans le soumettre à une purification préalable, mais, le dichlorhydrate de cystamine qu'il contient — ou celui qui se forme avec le temps — est très peu soluble dans l'éthanol ou le méthanol, et sa présence complique le mode opératoire et la purification du produit de condensation.

Il est donc recommandé de purifier le chlorhydrate de cystéamine en reprenant la matière première par 4 volumes d'éthanol à froid : le dichlorhydrate de cystamine est essoré ($F = 220-222^{\circ}$). Le filtrat est concentré à sec sous vide ($F = 68-70^{\circ}$).

— (68) : *Acide thiazolidinecarboxylique-2.*

Le chlorhydrate de cystéamine non purifié a été ajouté par petites quantités à la solution éthanolique d'acide glyoxylique. La dissolution intervient progressivement. Au bout de 2-3 h, une solution alcoolique de potasse, en quantité nécessaire à la neutralisation du chlorhydrate mis en jeu, est ajoutée au mélange réactionnel : l'acide thiazolidinecarboxylique-2, souillé de KCl, précipite ; il est essoré, séché et recristallisé dans 6 volumes d'un mélange eau-alcool à 95° , 1 : 2.

Avec le chlorhydrate de cystéamine purifié, il suffit d'opérer selon la méthode générale.

— (69) : *(Mercapto-2 éthylamino)-2 glycolate de méthyle ou (amino-2 éthylthio)-2 glycolate de méthyle (chlorhydrate).*

Ce produit se prépare selon la méthode générale. Il convient toutefois de faire une remarque : le point de fusion des derniers jets de recristallisation s'est modifié par suite de la présence du thiazolidinecarboxylate de méthyle-2 (70).

— (70) : *Thiazolidinecarboxylate de méthyle-2 (chlorhydrate)*.

Ce dérivé a été obtenu par trois voies différentes :

a) Méthode générale (à reflux 3-4 h).

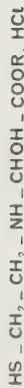
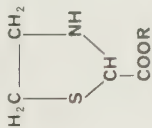
b) Par chauffage à reflux 2-3 h de l'acide thiazolidinecarboxylique-2 (68) dans 10 volumes de méthanol chlorhydrique 2 N. Après concentration à sec, le résidu est, soit recristallisé dans le méthanol (très soluble), soit redissous dans le minimum de méthanol à froid, additionné d'éther anhydre jusqu'à obtention d'un léger louche persistant et abandonné à la glacière.

c) Par chauffage dans le méthanol à reflux, pendant 4 h, de l'(amino-2 éthylthio)-2 glycolate de méthyle (69).

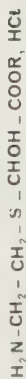
Matière première : HS-CH₂-CH₂-NH₂, HCl Chlorhydrate de cystéamine
(M.P.)

Réactif : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate de méthyle (G.CH₃).

Produits de condensation :



ou



- A -

- B -

N°	STRUCTURE	R	NBRE DE MOLES M.P.		NBRE DE MOLES A.G.	NBRE DE MOLES C ₂ H ₅	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C)	SOLVANTS DE RECRISTALL.	Rdt %	ANALYSES					F (°C)
			Chte	Base							C %	H %	N %	S %		
68	A	H	0,2		0,2		Ethanol 95 ° 200 ml (10 vol.)	T.O.	Ethanol / H ₂ O 2 : 1 (6 vol.)	65	Calc. pr : C ₄ H ₇ NO ₂ S Tr. :	36,07 5,29	10,51 5,26	24,07 24,23	224-5	
69	B	CH ₃	0,2			0,2	Méthanol 100 ml (5 vol.)	T.O.	Méthanol / éther	73	Calc. pr : C ₅ H ₁₂ NO ₂ S Tr. :	29,77 5,99	6,94 17,58	15,89 15,74	108-9	
70	A	CH ₃	69 0,2 0,2	68 0,2		0,2	Méthanol / HCl 2N Méthanol 200 ml (5 vol.)	65 4-6 h	Méthanol ou Méthanol / éther	88 90 90	Calc. pr : C ₅ H ₁₀ NO ₂ S Tr. :	32,69 5,48	7,62 19,30	17,46 17,64	146-8 146-8 145-6	

2) CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE OU DU GLYOXYLATE DE MÉTHYLE AVEC LA L-CYSTÉINE OU SON CHLORHYDRATE ANHYDRE OU HYDRATÉ.

— (71) : *Acide L-thiazolidinedicarboxylique-2,4.*

a) Méthode générale :

La L-cystéine et l'acide glyoxylique sont dissous chacun dans 10 volumes d'eau ou d'alcool à 95°, respectivement. Le produit de condensation cristallise après séjour à la glacière du mélange des solutions.

b) Le même composé est obtenu par action du glyoxylate de méthyle sur le chlorhydrate de L-cystéine dans l'eau, ce qui souligne la fragilité de la fonction ester en position -2.

— (72) : *L-Thiazolidinedicarboxylate de méthyle-2,4.*

La facilité d'estérification du groupement carboxyle en -4 dans la préparation à partir du chlorhydrate de L-cystéine et du glyoxylate de méthyle dans le méthanol apparaît comme la contrepartie de la fragilité de (73) en milieu acide aqueux.

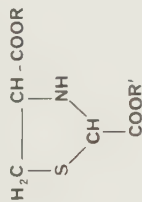
— (73) : *Acide L-carboxy-4 thiazolidinecarboxylate de méthyle-2.*

Le fait d'avoir été amené à effectuer la condensation dans le méthanol bouillant pour des raisons de solubilité explique peut-être que l'on n'ait pas observé la formation d'un hémimercaptal analogue au 69.

Matière première : $\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ L-cystéine ou Chlorhydrate de L-cystéine anhydre ou hydraté (M.P.)

Réactif : Acide glyoxylique (A.G.) ou Glyoxylate de méthyle ($\text{G}.\text{CH}_3$).

Produits de condensation :



N°	R	R'	NBRE DE MOLES M.P.		NBRE DE MOLES A.G.	NBRE DE MOLES G.CH ³	MILIEU RÉACTIONNEL	θ (°C)	SOLVANTS DE RECRISTALL.	Rdt % (brut)	ANALYSES				F (°C)	
			Chte	Base							C %	H %	N %	S %		
71	H	H	0,025	0,1	0,1		Alcool /H ₂ O 9 : 13 10 ml H ₂ O (2 vol.)	T.O.	Alcool 50° (4 vol.)	83-92 68-78 recris. 69	Calc. pr : C ₈ H ₇ NO ₄ S	33,89	3,98	7,90	18,09	181-4 (déc.)
							Tr. : C ₈ H ₇ NO ₄ S				34,16	3,98	8,16	18,08		
72	CH ₃	CH ₃	0,05	71 0,1			Méthanol / HCl 2N 25 ml Méthanol (3 vol.)	65 T.O.	Méthanol / H ₂ O 7 : 3	90 61-7	Calc. pr : C ₇ H ₁₂ NO ₄ S Tr. : C ₇ H ₁₂ NO ₄ S	34,78 Cl % = 14,66 34,63 5,15 5,97 Cl % = 14,62	5,00 Cl % = 14,66 5,15 5,97 Cl % = 14,62	5,79 13,26 13,25	183-4 184-5	
73	H	CH ₃		0,1		0,1	Méthanol 100 ml (5 vol.)	à chaud	Méthanol	68-75	Calc. pr : C ₈ H ₉ NO ₄ S Tr. : C ₈ H ₉ NO ₄ S	37,70 4,75 7,33 16,74	7,33 16,74	7,22 16,88	151-2	

3) CONDENSATION DE L'ACIDE GLYOXYLIQUE AVEC L'ACIDE AMINO-4 HYDROXY-3 BUTYRIQUE.

6 g (0,05 mole) de GABOB, dissous dans 18 ml d'eau, sont additionnés d'une solution équimoléculaire (4,6 g) d'acide glyoxylique dans 10 volumes d'alcool à 95°. La cristallisation est amorcée et la solution est abandonnée à la glacière. Le produit de condensation (74) cristallise avec un rendement de 83 %. $F = 142-143^{\circ}$ (déc.).

	ANALYSE		
	C %	H %	N %
Calculé pour $C_6H_9O_5N$	41,14	5,17	7,99
Trouvé	40,97	5,25	8,17

QUATRIÈME PARTIE

**HYPOTHÈSES
DE MÉCANISMES REACTIONNELS**

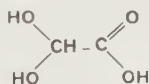
GÉNÉRALITÉS

Devant la diversité des structures obtenues par l'action de l'acide glyoxylique sur des aminoalcools arylaliphatiques, nous avons essayé de relier les réactions entre elles par deux hypothèses de mécanismes, reposant sur les observations suivantes :

1) Les réactions ont lieu presque toujours dans les mêmes conditions :

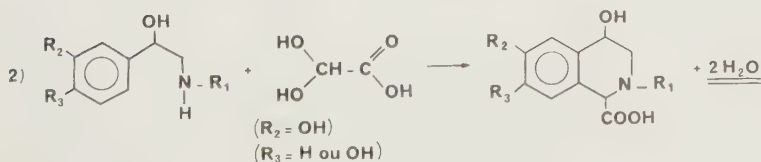
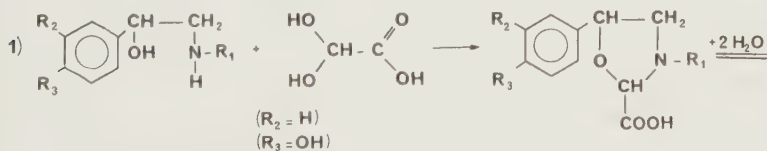
- quantités équimoléculaires des constituants,
- température du laboratoire,
- pH légèrement acide,
- solvants polaires : *eau* ou alcools.

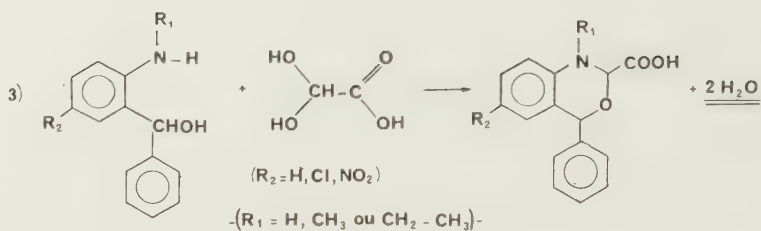
2) Tout se passe comme si l'acide glyoxylique monohydraté



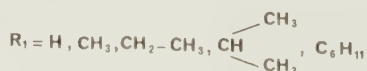
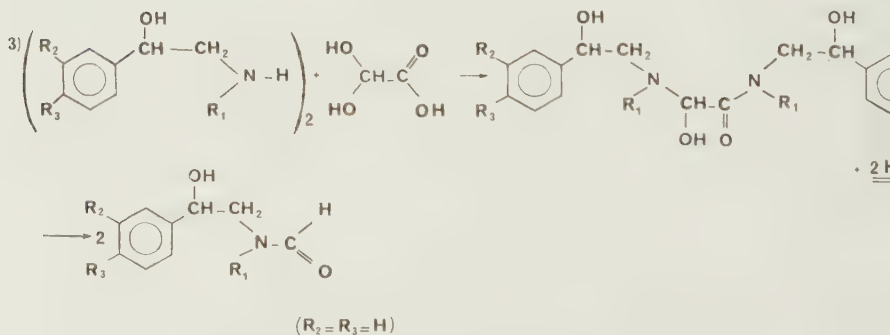
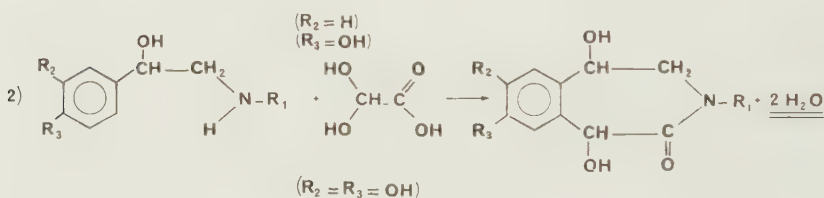
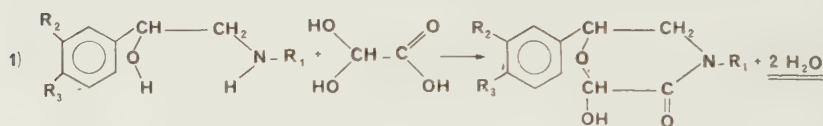
tendait à libérer deux molécules d'eau, en présence des aminoalcools plus ou moins complexes soumis à son action.

Tantôt l'acide glyoxylique se comporte comme le formaldéhyde ou ses homologues simples et ce sont les deux hydroxyles de la fonction aldéhyde hydratée qui réagissent avec les deux protons les plus mobiles de l'aminoalcool pour constituer des acides oxazolidinecarboxyliques, tétrahydroisoquinoléinecarboxyliques ou dihydrobenzoxazinecarboxyliques avec départ de deux molécules d'eau :





Tantôt, ce sont l'un des hydroxyles de la fonction aldéhyde hydratée et l'hydroxyle de la fonction acide qui semblent se combiner aux hydrogènes les plus mobiles de l'aminoalcool considéré, également avec départ de deux molécules d'eau, pour donner, selon les cas, des hydroxymorpholinones, des hydroxytétrahydrobenzazépinones, ou bien des hémiaminals amides qui sont des dimères du dérivé formylé de l'aminoalcool mis en jeu et qui sont d'ailleurs susceptibles de se cliver ultérieurement en deux molécules de ce dérivé formylé :

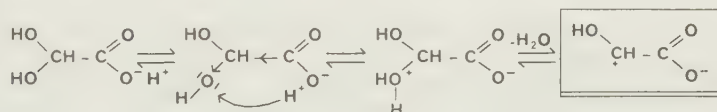


3) D'une réaction à l'autre, seul l'un des termes (l'amino-alcool) diffère. Les différences portent sur le nombre et la position des OH aromatiques, sur la présence et la nature du substituant de l'azote, et également sur la structure de la chaîne carbonée (aryl-1 éthyl, aryl-1 propyl ou benzhydryl).

CHAPITRE I

HYPOTHÈSES

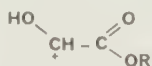
La première hypothèse s'applique à la première étape de la réaction. La troisième observation ci-dessus nous incite à supposer que la réactivité initiale de l'acide glyoxylique est la même dans tous les cas. On peut imaginer que la structure si particulière de cet acide aldéhyde, déjà soulignée plus haut, favorise une attaque protonique de l'un des OH de la fonction aldéhyde hydratée, qui se transformerait transitoirement en *hydroxonium*, puis se résoudrait en carbocation, par perte d'une molécule d'eau. En effet, la fonction acide active d'une part la fonction aldéhyde par son groupement carbonyle et fournit, d'autre part, les protons nécessaires à cette réaction acido-catalysée.



Le carbocation ainsi formé pourrait ensuite attaquer un site riche en électrons.

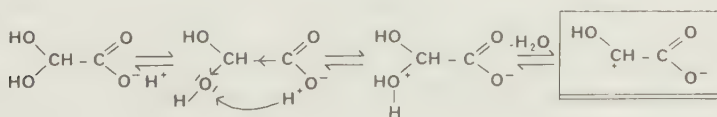
Nous avons pu observer au cours de notre travail que, si l'on remplace l'acide glyoxylique par ses esters ou ses hémiacétals-esters, en milieu acide, les amino-alcools conduisent aux mêmes structures. Nous savons, d'après les résultats de l'analyse, que les glyoxylates d'alkyle isolés sont anhydres, mais comme nous les mettons en contact avec l'amino-alcool en milieu alcoolique (ROH), nous pensons qu'il se forme préalablement un équilibre entre l'ester et l'hémiacétal-ester.

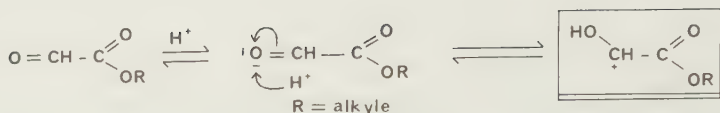
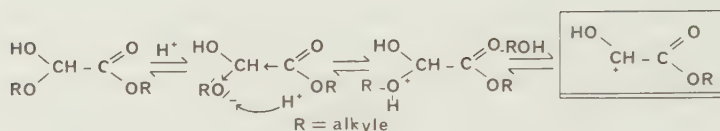
L'acide glyoxylique, ses esters ou leurs hémiacétals se transformeraient par acido-catalyse en carbocation



(R = H ou alkyle), selon les mécanismes suivants :

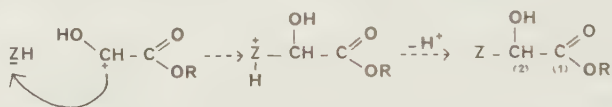
a) *Acide glyoxylique.*



b) *Esters.*c) *Hémiacétals-esters.*

La deuxième hypothèse concerne la deuxième étape de la réaction.

L'acide glyoxylique (ou l'un de ses esters, ou de leurs hémiacétals), sous sa forme de carbocation, peut attaquer le site Z de l'amino-alcool : $\text{H}-\text{Z}'$ [A] $\text{Z}-\text{H}$, le plus fortement nucléophile :



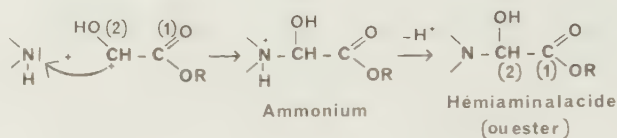
Ensuite, l'acide (ou ester) glycolique substitué en C-2, ainsi formé, s'ionisera en fonction des effets inductifs du noyau selon différents processus (que nous exposerons ultérieurement) pour constituer un nouveau carbocation capable d'attaquer, parmi les sites nucléophiles restants, le site Z' dont le caractère nucléophile serait le plus marqué.

D'après la constitution des amino-alcools et d'après nos résultats, la désignation des sites Z et Z' peut se faire selon a), b) ou c) :

AMINO-ALCOOLS DE DÉPART	PRODUITS OBTENUS	SITES ACTIFS $Z \geq Z'$
<i>m</i> -hydroxyphénylétanolamines	→ Acides tétrahydroisoquinoléinecarboxyliques	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) C}_6 \\ \text{c) C}_6 \end{array} \right\}$
Dihydroxyphénylétanolamines	→ $\left\{ \begin{array}{l} \text{Acides tétrahydroisoquinoléinecarboxyliques} \\ \text{+} \\ \text{Tétrahydrobenzazépinones} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) C}_6 \\ \text{c) C}_6 \end{array} \right\}$
<i>p</i> hydroxyphénylétanolamines	→ Morpholinones + Acides oxazolidinecarboxyliques	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) O} \\ \text{c) O} \end{array} \right\}$
<i>o</i> -aminobenzhydrol & dérivés	→ Acides dihydrobenzoxazinecarboxyliques	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) O} \\ \text{c) O} \end{array} \right\}$
Acide γ -amino β hydroxy butyrique	→ Morpholinone	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) O} \\ \text{c) O} \end{array} \right\}$
Éphedrine	→ Oxazolidinols + formylés	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) O} \\ \text{c) O} \end{array} \right\}$
Phénylétanolamines	→ $\left\{ \begin{array}{l} \text{Hémiacétalamides ou} \\ \text{Dérivés N-formylés} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) O} \\ \text{c) O} \end{array} \right\}$
Amino thiols	→ $\left\{ \begin{array}{l} \text{Acides thiazolidinecarboxyliques} \\ \text{Hémiaminalacides ou Hémimercaptalacides} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) N} \\ \text{b) S} \\ \text{c) S} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{N} \\ \text{N} \end{array} \right\} (?)$

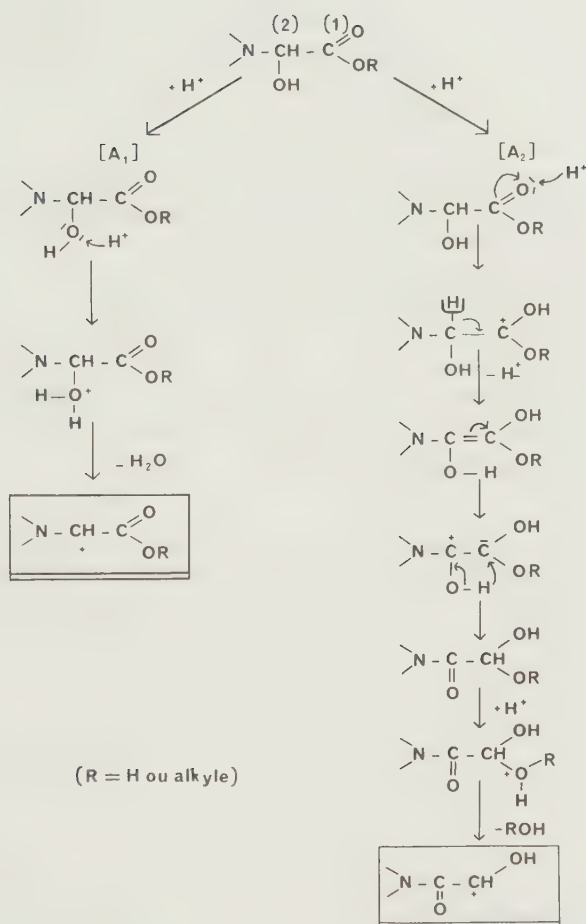
A) Dans un premier temps, nous avons d'abord pensé que l'atome d'azote réagissait toujours le premier à l'attaque électrophile du carbocation glyoxylique ($Z \rightarrow N$), pour constituer un *ammonium* quaternaire qui se transformerait, par la suite, en hémiaminal-acide, par élimination d'un proton.

Il est, en effet, admis par la plupart des auteurs que le premier produit de la réaction d'un aldéhyde avec une amine primaire est, soit la base de Schiff, soit l'hémiaminal (ce dernier avec une amine secondaire).



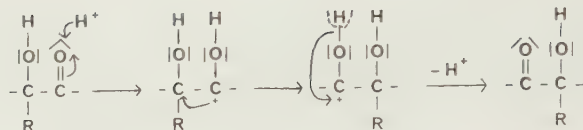
L'hémiaminal-acide (ou ester) constitué aurait tendance à se réorganiser en fonction des effets inductifs du noyau selon les processus $[A_1]$ ou $[A_2]$ (page 149), pour constituer un nouveau carbocation.

La protonation du carbonyle pourrait être préférentielle ou en concurrence avec celle de l'hydroxyle en C-2, selon la force des inductions communiquées au carbone C-2 par le radical amino-alcool, ce qui amène à proposer les mécanismes $[A_1]$ et $[A_2]$:



Le carbocation issu de $[\text{A}_1]$ ou de $[\text{A}_2]$ attaquerait alors le site Z' de l'amino-alcool présentant le caractère nucléophile le plus accentué (O, C₆ ou S), ou à défaut l'azote d'une molécule voisine. Ainsi, l'hémi-aminal réagirait en C-1 ou C-2 en éliminant une deuxième molécule d'eau (ou d'alcool dans le cas des esters réagissant selon $[\text{A}_2]$).

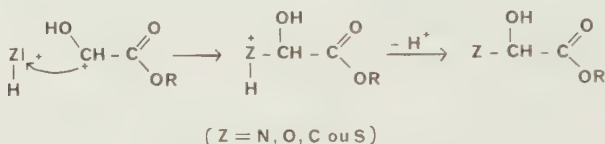
Si l'hypothèse selon A, supposant l'attaque préférentielle de l'atome d'azote par le carbocation glyoxylique, permet bien d'expliquer nos résultats, nous devons cependant remarquer que le schéma $[\text{A}_2]$ fait intervenir une transposition acido-catalysée dont, à notre connaissance, il n'y a pas d'exemple décrit dans la littérature, bien que cette transposition présente de lointaines analogies avec celle des α -cétoles [94 b] :



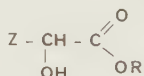
D'autre part, ce schéma revient en fait à une oxydo-réduction interne et correspond finalement à une amidification de l'amine par l'acide glyoxylique ou ses esters.

Aussi, préférons-nous une hypothèse plus générale, où la réaction peut suivre, dans certains cas, un cours différent de A, que nous exposerons en B.

B) Z pourrait ne pas toujours être l'atome d'azote : ce serait le site dont le caractère nucléophile serait le plus marqué qui réagirait le premier à l'attaque du carbocation :

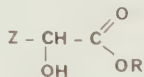


Ensuite, la molécule intermédiaire :



se protonerait sur le carbonyle en C-1 (processus [B₂] différent de [A₂]), soit préférentiellement, soit concurremment à l'hydroxyle fixé en C-2, selon que ce dernier reçoit ou non une induction assez forte du radical de l'amino-alcool.

Nous pensons que la protonation de la molécule



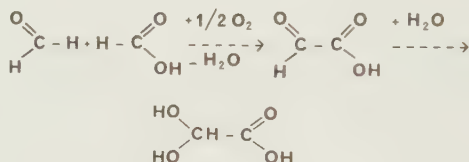
affecte C-2 et C-1 selon les mécanismes proposés par MATHIEU et al. [94 a], respectivement pour l'attaque électrophile des alcools [94 b] et pour celle du groupe carboxylique [94 c].

Le carbocation ainsi formé réagirait alors avec Z' (= N, O, S ou C₆).

chaîne, les processus [B₁] et [B₂] (ou [A₂]) se dérouleraient parallèlement. Il en est de même pour les dihydroxy-3,4 phényléthanolamines, avec cependant une prédominance plus ou moins marquée de [B₂] (ou [A₂]).

Lorsque le noyau aromatique est dépourvu d'OH, le processus [B₂] prédominerait, que l'on utilise une molécule d'acide ou d'ester glyoxylique pour deux molécules d'amino-alcool, ou bien un mélange équimoléculaire des constituants.

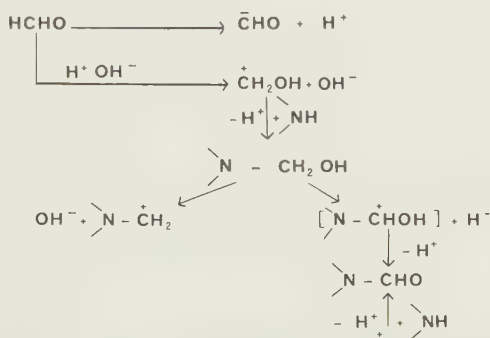
NOTE : Nous voudrions remarquer ici que la molécule de l'acide glyoxylique peut être considérée comme résultant de la juxtaposition d'une molécule de formaldéhyde et d'une molécule d'acide formique, sous l'influence d'un processus d'oxydation libérant une molécule d'eau :



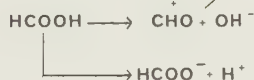
Si l'on voulait admettre que l'inter-réaction des fonctions acide et aldéhyde, exceptionnellement juxtaposées dans l'acide glyoxylique, puisse se substituer à un processus de catalyse enzymatique, il nous semblerait possible d'appliquer ici, pour expliquer les réactions que nous avons observées, le mécanisme réactionnel proposé par JÄENICKE [73], en milieu biologique, pour l'aldéhyde formique et l'acide formique ; d'autant plus que, comme nous l'avons vu dans la première partie (page 14), l'acide glyoxylique se transamine avec différents amino-acides dans des conditions « physiologiques », sans le concours d'enzymes, alors que ses homologues supérieurs tels que l'acide pyruvique ne se transaminent dans les mêmes conditions qu'en présence d'enzymes.

L'ionisation de la fonction aldéhyde conduisant à l'acide ou ester glycolique substitué se ferait comme celle de l'aldéhyde formique (1) ; ultérieurement, ce dernier s'ioniserait à nouveau, soit sur sa fonction hémiaminal selon (1), soit sur sa fonction acide, évoluant dans ce dernier cas comme l'acide formique selon (2), pour aboutir aux produits de condensation obtenus :

1) *Formaldéhyde* :



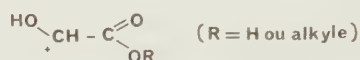
2) *Acide formique* :



CHAPITRE II

APPLICATION DES HYPOTHÈSES

Nous avons signalé que l'hypothèse I se traduit dans tous les cas par la formation d'un carbocation :

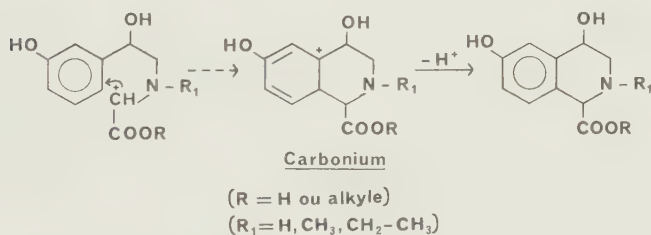


et que l'hypothèse II suppose que l'ion glyoxylique ci-dessus se fixe sur le site de l'amino-alcool dont le caractère nucléophile serait le plus marqué. Le produit intermédiaire ainsi formé évoluant ensuite selon [B₁] ou [B₂] (ou [A₂]), ou les deux parallèlement, en fonction de la nature de l'amino-alcool.

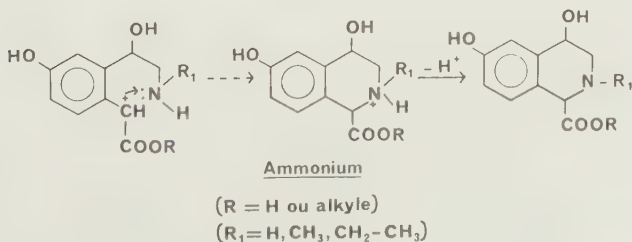
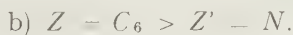
(Un tableau récapitulatif, permettant de suivre les mécanismes [B₁], [B₂] et [A₂] à partir desquels se forment les carbocations réagissant sur Z', se trouve page 191).

1) HYDROXY-3 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

La présence d'un hydroxyle en -3 sur le noyau aromatique augmente la densité électronique du carbone en -6 qui devient un site fortement nucléophile ; par contre, les carbones en *mé*ta de cet OH ont une densité électronique appauvrie, ce qui peut se répercuter de proche en proche sur la chaîne latérale de telle sorte qu'il en résulte une aptitude minimale pour l'oxygène alcoolique à donner un *oxonium*. On peut penser que la réaction résulte d'un des trois cas suivants :



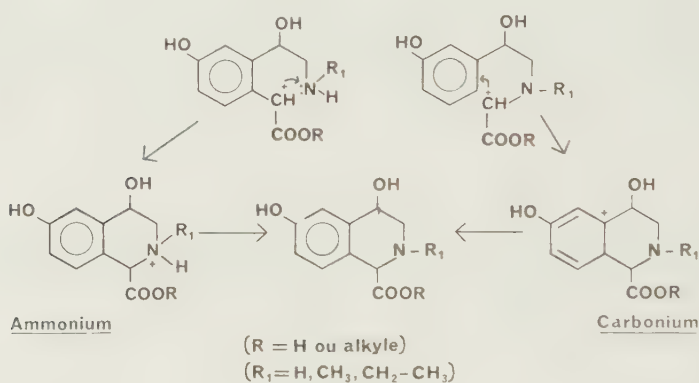
Il se formerait d'abord un hémiaminal-acide (ou ester) qui se transformerait *selon* [B₁], par perte d'une molécule d'eau, en carbonation, susceptible d'attaquer le site C₆ pour constituer un *carbonium* qui se stabiliserait par expulsion d'un proton.



Il y aurait formation initiale d'un acide ou d'un ester mandélique qui se transformerait *selon* $[B_1]$, par perte d'une molécule d'eau, en carbocation, susceptible d'attaquer le site N pour constituer un *ammonium* qui se résoudrait en tétrahydroisoquinoléine en éjectant un proton.

Ainsi que nous l'avons exposé page 11, dans la première partie, nous avons pu vérifier que l'acide glyoxylique se condense aisément avec divers phénols pour donner des acides *p*-hydroxymandéliques avec de bons rendements.

c) $Z = C_6 = Z' = N$.

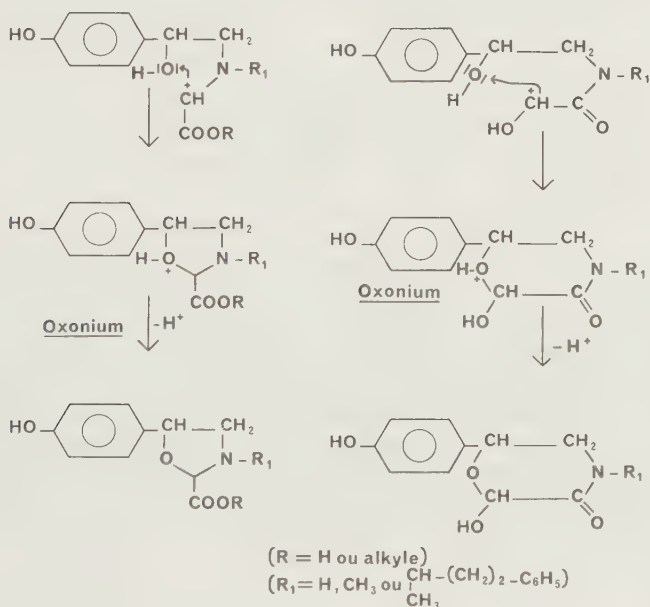


Si C_6 et N ont la même aptitude à réagir à l'attaque du carbocation glyoxylique, il y a formation concomitante d'un acide (ou ester) mandélique et d'un hémiaminal-acide (ou ester) qui évolueraient *selon* $[B_1]$ et fourniraient ensuite concurremment un *ammonium* et un *carbonium* ; ceux-ci se stabiliseraient par perte d'un proton en acides tétrahydroisoquinoldiques *cis* et *trans*.

2) HYDROXY-4 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

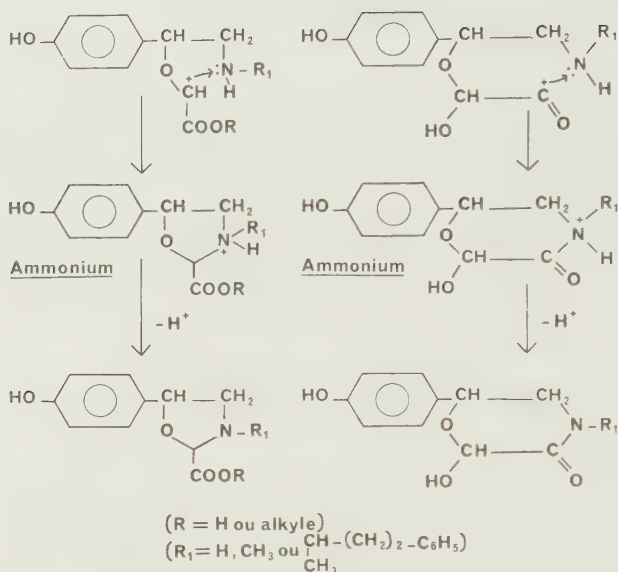
La densité électronique du carbone en -1 du noyau aromatique se trouve augmentée par la présence de l'hydroxyle en -4. Cette activation se reporte d'abord sur le carbone porteur de la fonction alcool, puis sur l'O, augmentant son caractère nucléophile. Par contre, il en résulte pour C₆ une activation minimale puisqu'il se trouve en *méta* de l'hydroxyle aromatique. Les sites activés de l'amino-alcool sont donc N et O. On peut envisager trois cas :

a) $Z = N > Z' = O$.



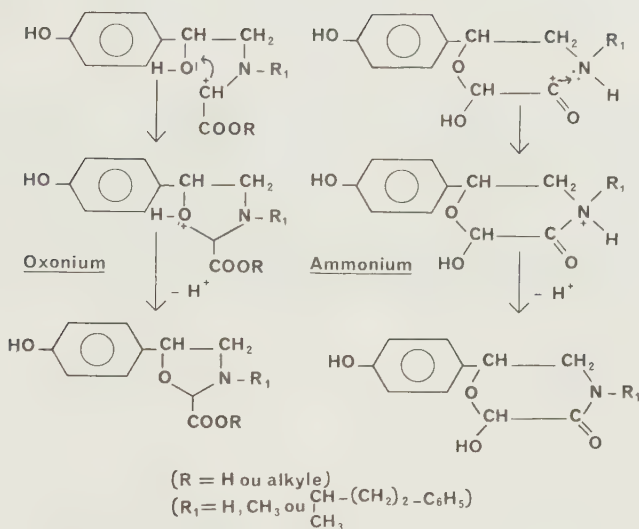
Cette éventualité suppose qu'il se forme en premier un hémiaminal-acide (ou ester) qui se transformerait, par perte d'une molécule d'eau, en carbocation, soit *sur C-2 selon [B₁]*, soit *sur C-1 selon [A₂]*. Les carbocations résultant de [B₁] et de [A₂] attaqueraient l'oxygène alcoolique pour constituer concurremment deux *oxoniums* qui se résoudraient en acide (ou ester) oxazolidinecarboxylique et en morpholinone, par élimination d'un proton.

b) $Z = O > Z' = N$.



L'hémiacétal-acide (ou ester) constitué préférentiellement, serait susceptible de se transformer par perte d'une molécule d'eau ou d'alcool. Cette transformation peut affecter C-2 ou C-1 et fournir ensuite concurremment deux carbocations susceptibles d'attaquer l'azote *selon* $[B_1]$ et $[B_2]$. Le mécanisme transitoire de quaternisation de l'azote suivie de l'expulsion protonique, tel que nous l'avons déjà décrit, donnerait un acide (ou ester) oxazolidinecarboxylique et une hydroxymorpholinone.

c) $Z = O = Z' = N$.

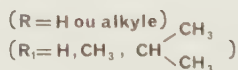
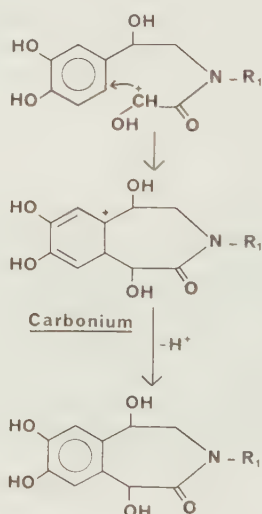
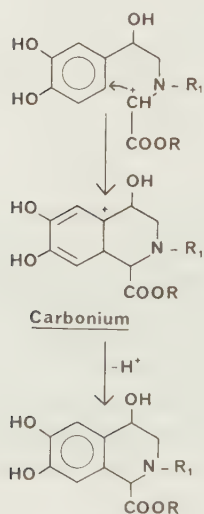


Les sites O (de la fonction alcool) et N auraient la même aptitude à réagir à l'attaque du carbocation glyoxylique. Il se constituerait dans un premier temps, de façon concurrente, un hémiaminal-acide (ou ester) et un hémiacétal-acide (ou ester), qui évolueraient respectivement *selon* $[B_2]$ et $[B_1]$ vers la constitution de deux nouveaux carbocations, l'un sur C-2, l'autre sur C-1, donnant pour l'un un *oxonium*, pour l'autre un *ammonium*, se stabilisant par perte d'un proton en acide (ou ester) oxazolidinecarboxylique et en hydroxymorpholinone.

3) DIHYDROXY-3,4 PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

Les sites susceptibles de réagir à l'attaque électrophile du carbocation glyoxylique résultent d'une lutte d'influence opposée des OH aromatiques. On peut prévoir un bilan dans lequel C₆ est plus activé que l'oxygène alcoolique, mais d'une activité inférieure à celle qui existe dans le cas des hydroxy-3 phényléthanolamines. L'activité de la molécule d'amino-alcool est localisée en C₆ et en N, ce qui nous amène encore à envisager trois cas possibles :

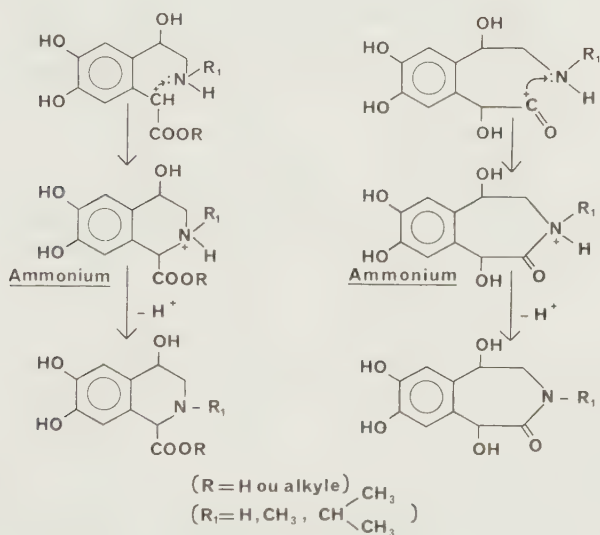
a) $Z = N > Z' = C_6$.



L'hémiaminal-acide (ou ester) résultant de l'action de l'ion glyoxylique sur l'amino-alcool peut donner parallèlement deux carbocations, par perte d'une molécule d'eau, l'un sur C-2, l'autre sur C-1,

respectivement *selon* $[B_1]$ et $[A_2]$, qui attaqueraient concurremment le carbone en -6 en constituant des *carboniums* se stabilisant, par perte d'une charge positive, en acides (ou esters) tétrahydroisoquinaldiques *cis* et *trans* et en benzazépinone.

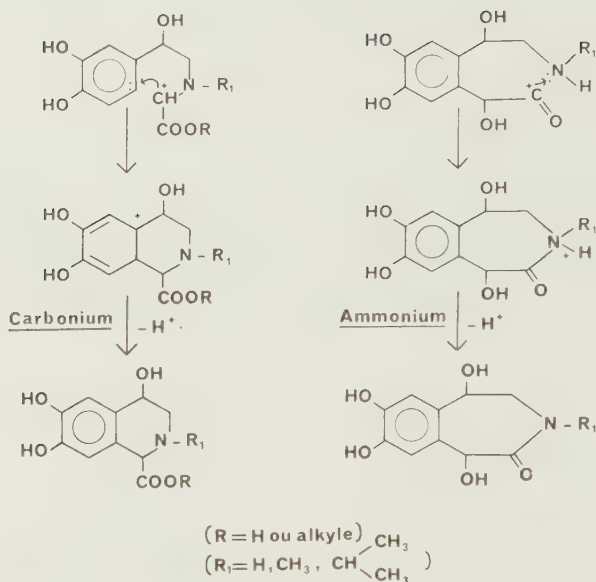
b) $Z = C_6 > Z' = N$.



Il se formerait préférentiellement un acide mandélique transformable en carbocation, *selon* $[B_1]$ et $[B_2]$, par perte d'une deuxième molécule d'eau concurremment sur C-2 et sur C-1.

Ce carbocation attaquerait l'azote et aboutirait à la formation des acides (ou esters) tétrahydroisoquinoléinecarboxyliques et des benzazépinones.

c) $Z = C_6 = Z' = N$.



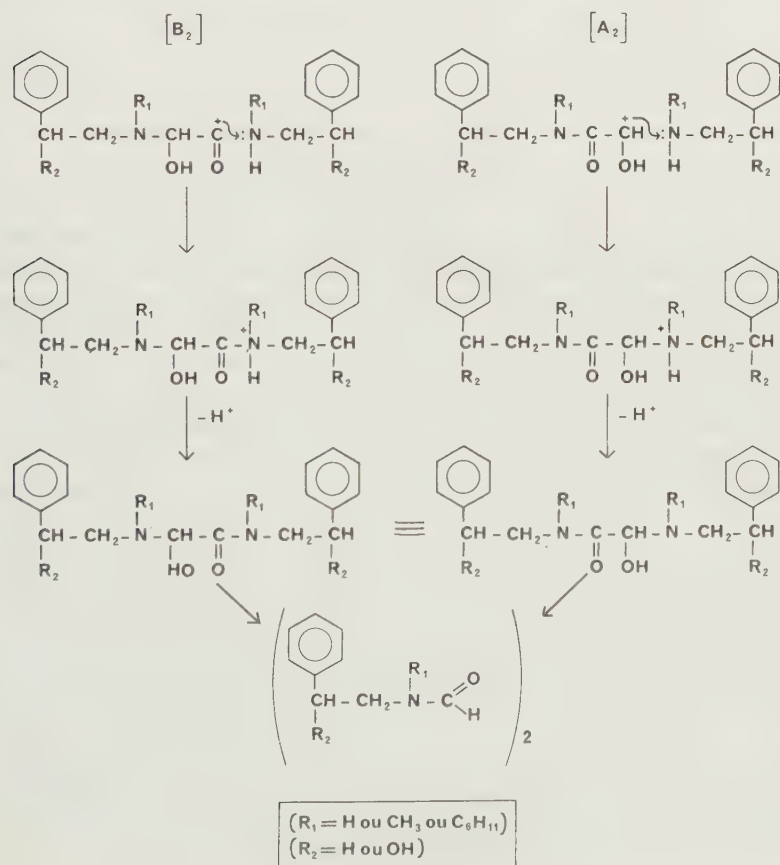
Sous l'influence de l'ion glyoxylique, il se formerait parallèlement un *ammonium* et un *carbonium* qui se résoudraient respectivement et concurremment en hémiaminal-acide (ou ester) et en acide (ou ester) mandélique, évoluant par perte d'une molécule d'eau selon [B₁] et [B₂] en deux carbocations, l'un sur C-2, l'autre sur C-1, attaquant le site disponible de l'amino-alcool (soit C₆, soit N) et aboutissant finalement, toujours par le même mécanisme, à la constitution des acides (ou esters) tétrahydroisoquinaldiques et d'une benzazépinone.

4) PHÉNYLÉTHANOLAMINES.

Avec la disparition des hydroxyles aromatiques, on peut prévoir une activité minimale des sites aromatiques et de l'OH alcoolique, sauf dans le cas particulier de l'éphédrine où le groupe méthyle de la chaîne est capable peu ou prou de remplacer, du point de vue de l'activation de l'OH alcoolique, celle qui était induite par l'OH aromatique en *para* ; donc, en dehors du cas particulier de l'éphédrine, on peut considérer qu'il n'y a qu'un seul site N, fortement actif, dans les phényléthanolamines :

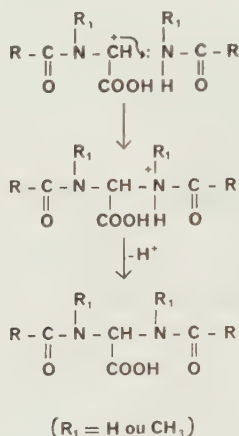
a) $Z = N > Z' = O$.

Le processus $[B_2]$ (ou $[A_2]$) prédominerait lorsque l'on utilise une molécule d'acide glyoxylique ou de ses esters pour deux molécules d'amino-alcool :



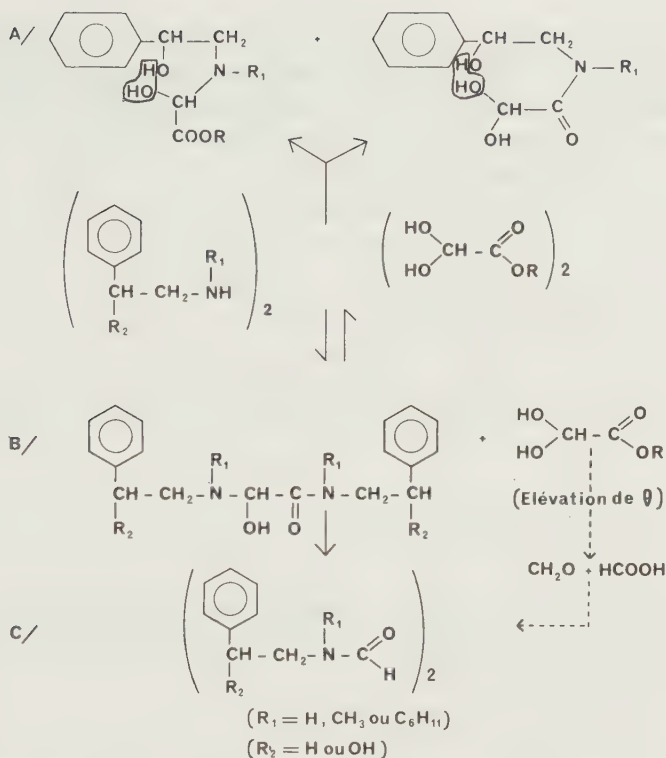
Remarque :

On ne peut exclure la possibilité d'un mécanisme selon [B₁] bien que, dans les cas traités, nous ne l'ayons pas observé. En effet, il a été obtenu dans notre laboratoire des acides bis-amido-acétiques à partir de l'action de l'acide glyoxylique sur certains amides aromatiques :



Nous avons vu au cours du chapitre I, deuxième partie (pp. 49 à 63), qu'en faisant réagir l'acide glyoxylique sur certaines phényl-éthanolamines, on avait isolé des produits dont les structures différaient entre elles, probablement parce que les conditions expérimentales, identiques au point de départ, se trouvaient modifiées au moment de l'obtention des produits, selon l'étape plus ou moins avancée à laquelle nous avons pu les isoler par cristallisation ou distillation : si l'hémi-aminal-amide est insoluble, la réaction peut s'arrêter à ce stade (amphétamine, N-cyclohexylphényl-éthanolamine). Si l'hémi-aminal-amide est huileux et a un point d'ébullition supérieur à celui de l'amine, par distillation, la réaction régresserait vers la régénération d'amine (qui distillerait à sa température d'ébullition) et d'acide glyoxylique, mais, avec l'élévation de température, l'acide glyoxylique se décomposerait en acide formique (ce qui expliquerait la formation de formiate) et en formol, qui formyleraient l'amino-alcool une fois ou deux fois ; les produits se fractionneraient en fonction de leur température d'ébullition (on peut penser que la présence supposée du formol et de l'acide formique permettrait d'obtenir la méthylation à l'azote au lieu de la formylation, si l'on chauffait l'acide glyoxylique avec une phényl-éthylamine à une température élevée pendant un certain temps).

Lorsque l'on utilise un mélange équimoléculaire des constituants, le mécanisme réactionnel serait encore selon [B₂].



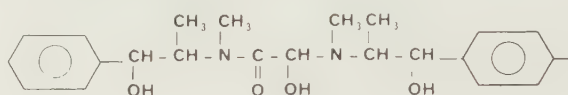
Effectivement, après avoir mélangé les constituants, on obtient une huile, qui est vraisemblablement un équilibre entre les équations ci-dessus, et dont on isolerait l'hémi-aminal-amide (B) s'il est insoluble (cas de l'amphétamine), ou son produit de décomposition en milieu acide, le dérivé N-formylé (C), dans la mesure où on le précipite avec un solvant (cas de l'halostachine). Par ailleurs, bien que la molécule d'hémi-aminal-acide (ou ester) possède une fonction alcool peu activée, l'action d'une substance plus ou moins avide d'eau, telle que l'alcool absolu, pourrait cependant permettre d'obtenir des cyclisations selon A (cas de l'halostachine).

— Dans le cas particulier de l'éphédrine, on pouvait s'attendre à ce que l'OH alcoolique se trouve plus activé que celui des phényléthanolamines. En effet, le CH_3 en -2 de la chaîne pouvait avoir sur cet OH une action inductive remplaçant celle du OH en *para* des *p*-hydroxyphényléthanolamines. Effectivement, nos résultats montrent que cet OH alcoolique est un site actif.

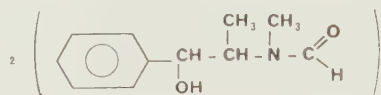
Les conditions expérimentales les meilleures pour obtenir un produit cristallisé ont été d'utiliser deux molécules de base pour une molécule d'acide. Dans le cas d'un mélange équimoléculaire des constituants, le processus $[B_2]$ (ou $[A_2]$) serait en compétition avec le pro-

cessus [B₁], et, à côté de l'hémiaminal-amide observé ou supposé selon les cas avec les phényléthanolamines, il pourrait se former l'acide oxazolidinecarboxylique et l'hydroxymorpholinone, comme dans le cas des *p*-hydroxyphényléthanolamines. Nous ne les avons pas isolés, probablement parce qu'ils sont plus solubles que le dérivé isolé.

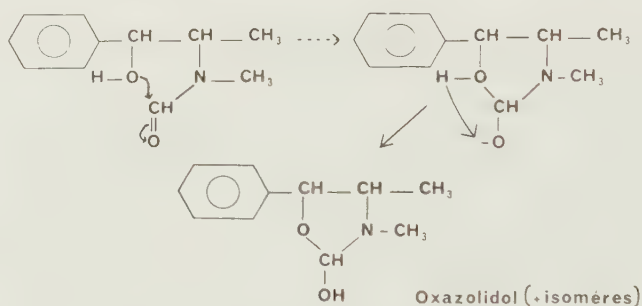
Le premier temps de la réaction serait le même que dans le cas général des phényléthanolamines et donnerait :



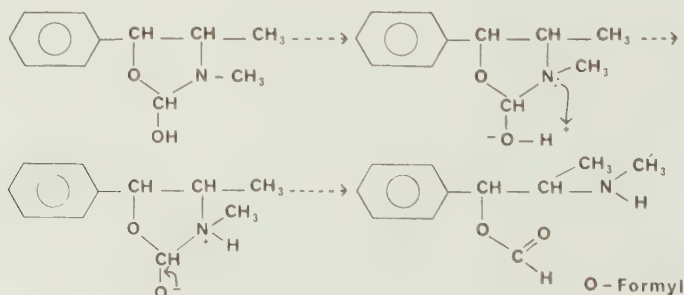
Cette molécule se scinderait en deux molécules de formamide :



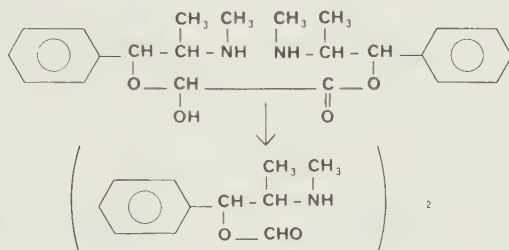
La cyclisation de celui-ci en oxazolidol serait favorisée par la présence du CH₃ en α, facilitant la transformation de l'OH alcoolique en *oxonium* :



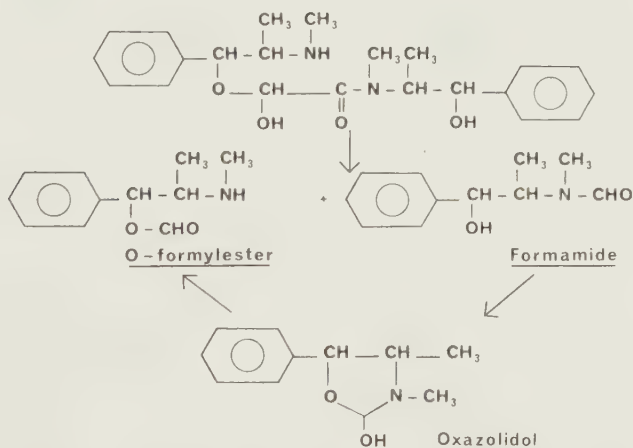
Nos résultats nous ont montré que cet oxazolidol pouvait se transformer en dérivé O-formylé :



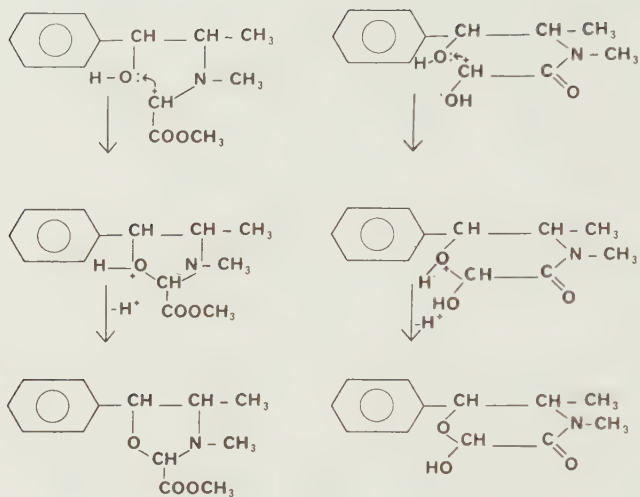
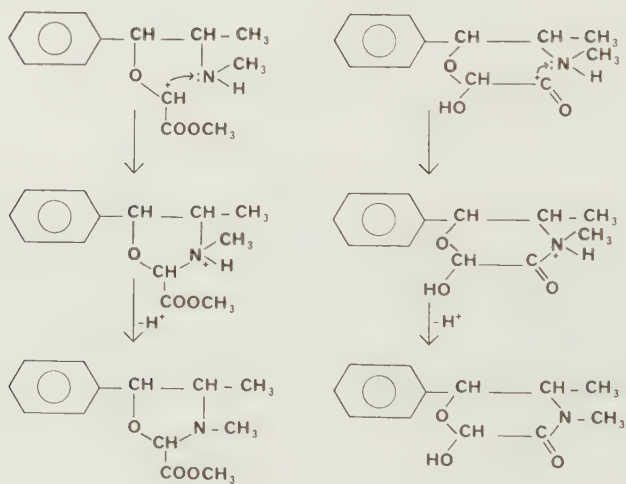
Du reste M. BERGMANN [cité par 10] avait supposé l'existence des oxazolidols en tant qu'intermédiaires dans les transpositions des dérivés N-formylés, comme nous l'avons déjà indiqué, à moins qu'il ne se forme, parallèlement à l'hémiacétal-amide, un hémiacétal-ester :



ou encore qu'il y ait constitution d'un hémiacétal-amide scissile en dérivés O- et N-formylés :

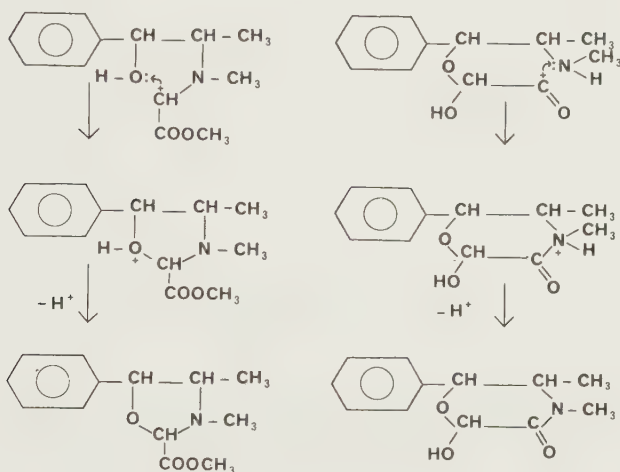


Par contre, lorsque nous avons condensé l'éphédrine avec le glyoxylate de méthyle en quantités équimoléculaires, dans l'espoir de favoriser la cyclisation (grâce au CH_3 en α de l'azote qui jouerait ici le rôle du OH en -4 des *para*-hydroxyphényléthanolamines), nous avons obtenu l'oxazolidinecarboxylate de méthyle et la morpholinone correspondante. Les mécanismes se dérouleraient selon [B₁] et [B₂] (ou [A₂]) :

a) $Z = N > Z' = O$.b) $Z = O > Z' = N$.

On pouvait penser aussi que l'*oxonium* se constituerait parallèlement à l'*ammonium*.

c) $Z = N = Z' = O$ selon $[B_1]$ et $[B_2]$.



CHAPITRE III

EXTENSION DES HYPOTHÈSES I, II A ET II B

1) HYDROXY-4 DIIDO-3,5 ÉPHÉDRINE.

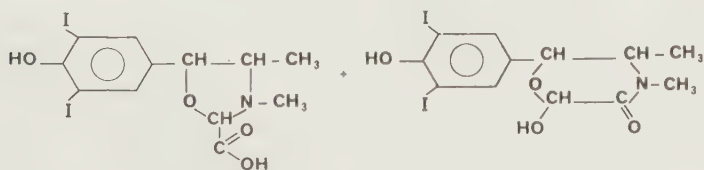
Nous avons choisi l'hydroxy-4 diido-3,5 éphédrine pour conclure l'étude de l'action de l'acide glyoxylique sur quelques β -aryléthanolamines.

Il s'agit bien là d'un cas limite où nous ne pouvions savoir, *a priori*, si la réaction suivrait un cours analogue à celui observé pour les dihydroxy-3,4 phényléthanolamines, ou pour les hydroxy-4 phényléthanolamines.

Par contre, en construisant le modèle moléculaire compact, nous avons pu constater que les positions C-2 et C-6, bien qu'activées par les iodes en -3 et en -5, sont probablement des sites à exclure d'une possibilité de condensation pour des raisons d'empêchement stérique.

Il reste l'OH alcoolique qui pourrait être un site plus ou moins apte à former un *oxonium* ; il subit une activation positive de la part de l'OH aromatique en -4 et du CH₃ en -2 de la chaîne, mais une activation négative des atomes d'iodes en -3 et -5.

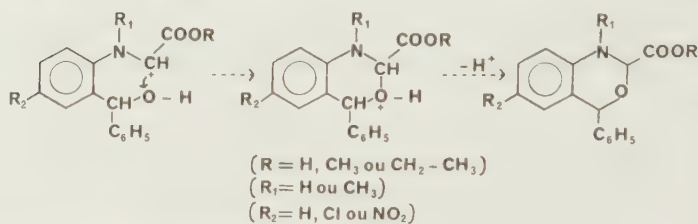
Étant donné que nous avons bien obtenu l'acide oxazolidinecarboxylique et l'hydroxymorpholinone, on peut admettre que la somme des activations de l'OH aromatique en -4 et du CH₃ en -2 de la chaîne compense l'activation des iodes en -3 et -5, et que l'on est alors ramené au cas des *parahydroxyphényléthanolamines*, déjà traité :



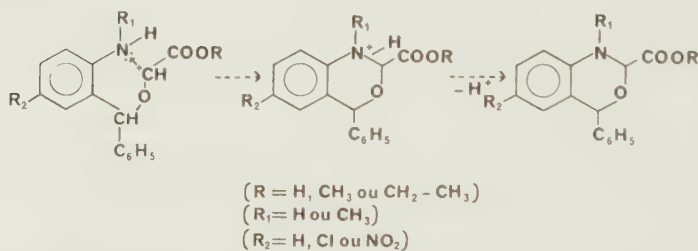
2) AMINO-2 BENZHYDROL ET DÉRIVÉS.

Les sites actifs Z et Z' sont l'azote et l'oxygène :

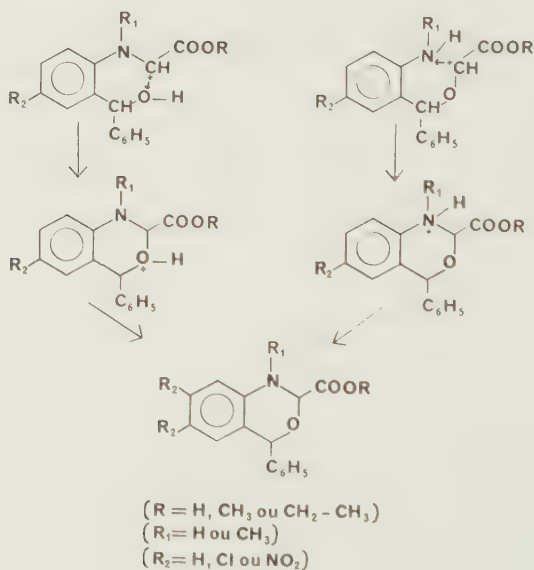
a) $Z = N > Z' = O$.



b) $Z = O > Z' = N$.



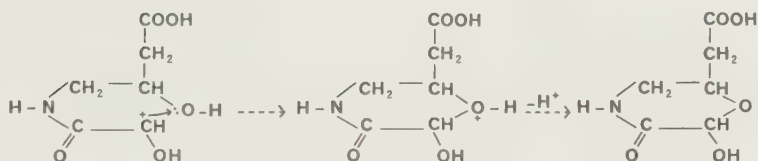
c) $Z = N = Z' = O$.



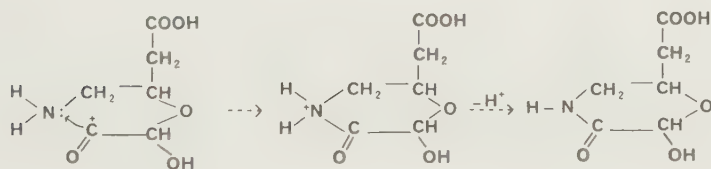
3) ACIDE γ -AMINO- β -HYDROXYBUTYRIQUE.

Les sites Z et Z' de cet amino-alcool sont N et O (de la fonction alcool). On peut envisager encore les possibilités a), b) et c), selon $[B_2]$ (ou $[A_2]$) :

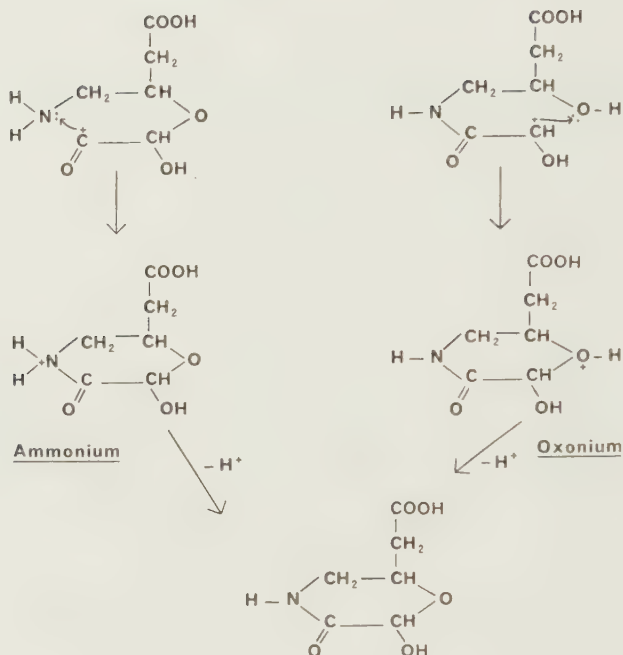
a) $Z = N > Z' = O$.



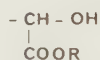
b) $Z = O > Z' = N$.



c) $Z \rightleftharpoons O = Z' = N$.



On peut imaginer que la fonction acide de l'amino-alcool active suffisamment l'atome O de l'OH alcoolique pour lui conférer un caractère nucléophile supérieur à celui de N, mais l'induction sur le groupe

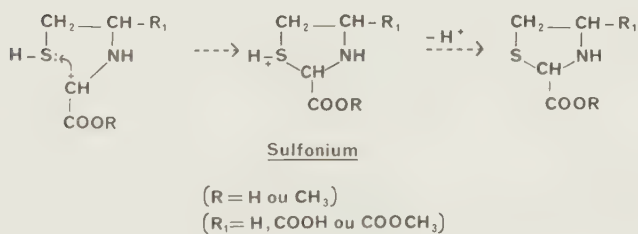


serait très faible (l'hétéroatome O arrêterait la propagation de cette induction) et le processus d'amidification l'emporterait ; c'est du reste ce que nous observons expérimentalement, tant avec l'acide qu'avec l'ester (cf. *para*-hydroxyphényléthanolamines).

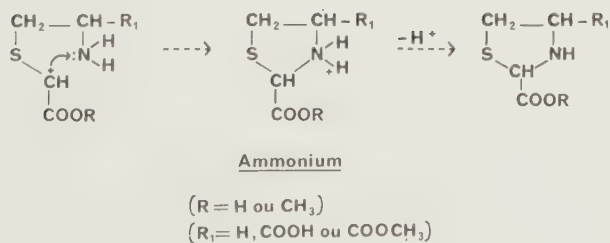
4) AMINOTHIOLS.

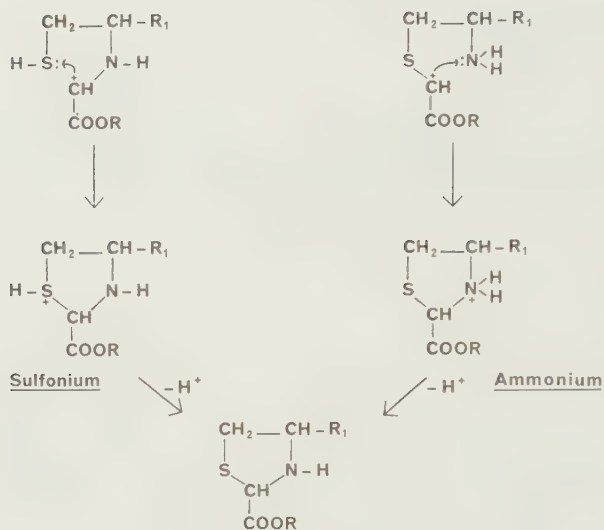
Les sites Z et Z' activés ne peuvent être que N ou S, et on pouvait penser que ce serait encore ici selon a), b) ou c).

a) $Z = N > Z' = S$.



b) $Z = S > Z' = N$.



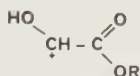
c) $Z : S : Z' = N$. $(R=\text{H}, \text{CH}_3)$ $(R_1=\text{H}, \text{COOH}, \text{COOCH}_3)$

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Nous pensons que les molécules obtenues résultent d'une compétition entre des réactions s'effectuant à des vitesses différentes selon la nature des aminoalcools de départ. La réaction dominante, dans chacun des cas particuliers, serait la plus rapide et celle qui correspondrait à l'état de transition le plus stable. Nous avons séparé, pour la commodité de l'exposé, le cours des réactions en deux étapes correspondant aux hypothèses I et II, mais nous pensons que ces étapes sont immédiatement successives et même parfois en équilibre.

La cinétique des réactions dépendrait notamment, premièrement, de l'acido-catalyse grâce à laquelle l'acide glyoxylique (ou ses esters) s'ioniserait selon l'hypothèse I (1^{re} étape de la réaction) et qui interviendrait aussi à certains niveaux de l'hypothèse II et, deuxièmement, de l'attraction exercée sur



par 1 ou 2 des trois sites nucléophiles (N, O, C₆) dans un ordre d'activité dépendant de la nature de l'amino-alcool selon l'hypothèse II (2^e étape de la réaction), suivant les modalités [B₁] et [B₂] (ou [A₂]).

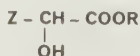
On peut donc supposer, à l'aide de nos résultats et à la faveur de nos hypothèses, que tout se passe comme si :

1) La fonction aldéhyde hydratée (ou aldéhyde) de l'acide glyoxylique (ou de ses esters) était plus réactive que sa fonction acide (ou ester), de telle sorte que les réactions commenceraient par la transformation de l'acide glyoxylique (ou de ses esters) en carbocation :

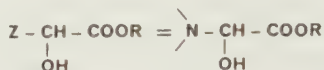


(cf. page 145)

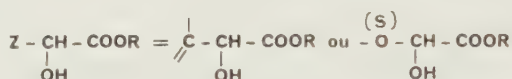
2) L'amino-alcool (ou thiol) offrait à ce carbocation un (ou deux) site (Z), dont l'activité serait fonction de la présence, de la nature, de la position et du nombre des substituants du noyau aromatique ou de la chaîne, pour former une molécule (ou deux molécules) :



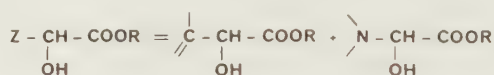
a) Lorsque l'amino-alcool n'a pas de site particulièrement activé par un substituant du noyau aromatique ou de la chaîne (phényléthanolamines), le site le plus actif (Z) serait l'atome d'azote :



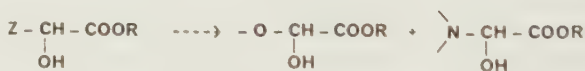
b) Lorsque l'amino-alcool a un site directement activé par un substituant, Z ne serait plus N, mais C₆ (hydroxy-3 phényléthanolamines), O (acide γ-amino β-hydroxybutyrique) ou S :



c) Si les substituants exercent une activation compétitive vis-à-vis d'un site de l'amino-alcool, on peut penser qu'il s'effectue, en général, une sorte de partage des carbocations glyoxyliques entre N et C₆ (Z = N = C₆) (dihydroxy-3,4 phényléthanolamines) :



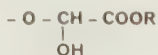
d) Si l'activation communiquée par le substituant du noyau aromatique se propage indirectement sur le site, l'induction reçue semble affaiblie par rapport à b), et il s'effectue vraisemblablement, là encore, un partage des carbocations entre N et O (Z = N = O) (hydroxy-4 phényléthanolamines) :



e) Dans le cas de l'*o*-aminobenzhydrol, l'atome d'oxygène de la fonction alcool est certainement activé par les radicaux phényles, mais l'atome d'azote de la fonction amine est du type anilinique et doit réagir préférentiellement :



En effet, si O > N, on aurait eu :



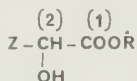
Mais la présence de l'hétéroatome aurait rendu $[B_2]$ préférentiel à $[B_1]$ et nous aurions eu la *benzoxazépine* attendue. Si $O = N$, on aurait eu parallèlement $[B_1]$ et $[B_2]$, donc un acide dihydrobenzoxazinecarboxylique et une benzoxazépine.

Par contre, dans le cas des chloro- et nitro-amino-benzhydrols, il est vraisemblable que l'orientation communiquée par les substituants Cl et NO_2 préférentiellement en *méta*, diminue un peu l'aptitude de la fonction amine à réagir avec le carbocation glyoxylique :

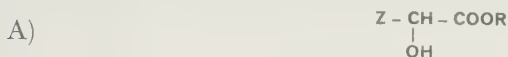


Nous avons, du reste, pu observer que lors de la synthèse de l'acide dihydrobenzoxazinecarboxylique il se synthétise à côté de ce produit blanc une petite quantité d'un produit jaune, que nous pensons être la base de Schiff (ce détail expérimental n'a pas été rapporté antérieurement), et que la synthèse du dérivé nitré est plus difficile.

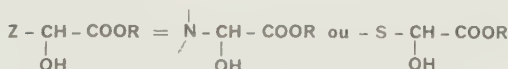
3) Lors que la molécule généralement transitoire



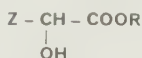
évolue par protonation, on observe que celle-ci affecte le carbone 1 (C-1), tandis que le carbone 2 (C-2) ne se protone que s'il reçoit une induction suffisamment forte de la part de l'amino-alcool, telle que son aptitude à s'ioniser soit égale ou supérieure à celle de C-1.



Nous avons isolé, à froid, dans le cas d'un aminothiols non cyclique et non activé sur sa chaîne, l'hémi-aminal-ester ou plus vraisemblablement l'hémimercaptal :



ce qui semblerait prouver que l'intermédiaire



supposé dans le cas général 2) existe effectivement.

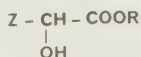


évolue par protonation de C-1 ou de C-2.

a) Nos résultats montrent que le carbone 1 s'ioniserait préférentiellement selon $[B_2]$. Dans le cas le plus simple des phényléthanolamines (sauf dans le cas particulier de l'éphédrine), il n'y a pas d'activation sur le noyau ou sur la chaîne carbonée :



b) Lorsque la molécule



est un acide hydroxymandélique, le site C_6 reçoit une induction directe du OH aromatique et la transmet à son carbone voisin, soit C-2, ce qui engendre la formation préférentielle d'un carbocation selon $[B_1]$:



c) Lorsque la molécule supposée



porte sur Z un carbonyle acide (GABOB), on observe que l'activation communiquée au site Z par la fonction acide se répercute par l'intermédiaire d'un hétéroatome qui constitue probablement un barrage à sa propagation. Il semble alors que ce soit C-1 qui ait tendance à s'ioniser plutôt que C-2 :

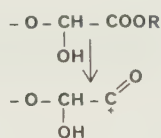


d) Dans le cas des hydroxy-4 phényléthanolamines, nous avons vu que l'activation se reporte sur la fonction alcool et tout semble indiquer que, vis-à-vis du carbocation glyoxylique, les sites N et O ont la même force attractive : formation parallèle d'hémiacétal-ester (ou acide) et d'hémiacétal-ester (ou acide).

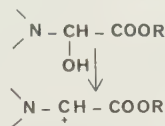
Si l'on considère l'hémiacétal-ester, on peut penser que l'induction provenant du OH aromatique a probablement plus de difficulté à franchir l'hétéroatome d'oxygène, de telle sorte que le carbone C-2 est moins enclin que C-1 à constituer un carbocation. Par contre, dans le cas de l'hémiacétal-ester ou acide, on constate que, si l'azote est substitué par un groupement méthyle, la réaction se fait sans difficultés, probablement parce que, cette fois-ci, le radical inducteur

CH_3 est fixé sur l'hétéroatome et on peut admettre que son influence se fait sentir fortement sur les carbones en α de cet hétéroatome.

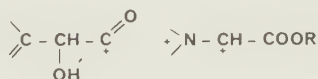
C-2 s'ioniserait donc selon $[\text{B}_1]$ et C-1 selon $[\text{B}_2]$. (Nous avons, du reste, observé que les dérivés *nor*- sont plus difficiles à obtenir).



Hydroxymorpholinone

Acide oxazolidine -
carboxylique

e) Lorsqu'il y a une induction compétitive (OH phénolique en -3 et OH phénolique en -4) les résultats semblent nous prouver que, dans le cas le plus simple du dérivé N-méthylé (adrénaline), le site activé C_6 est aussi attracteur que l'azote (alors que, dans le cas des hydroxy-3 phényléthanolamines, il semble beaucoup plus actif que l'azote). Là encore, nous avons formation parallèle d'hémiacetal-ester et d'acide mandélique. Pour l'acide mandélique, le carbone C-1 est probablement plus apte que le carbone C-2 à constituer un carbocation, puisque la double induction qui arrive en C_6 du noyau aromatique a des valeurs de sens contraire. Par contre, pour l'hémiacetal-ester, on retrouve le cas des *p*-hydroxyphényléthanolamines N-méthylées et C-2 est alors plus apte que C-1 à fournir un carbocation :



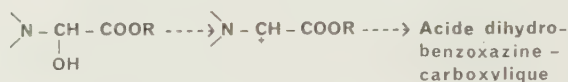
Lorsque l'on a affaire aux dérivés *nor*-, le processus dominant est normalement la formation transitoire d'acide mandélique puis l'amidification. L'azote n'a pas d'activation directe. On observe, du reste, que la quantité d'acide isoquinaldique est beaucoup plus faible que dans le cas précédent, et ceci au bénéfice d'une benzazépinone.

Lorsque l'on a affaire à un groupement N-isopropyle, on peut penser, *a priori*, que le mécanisme est le même que pour le groupement N-méthyle. Pourtant il y a formation presque exclusive de benzazépinone. On peut avancer l'explication suivante :

— Si C_6 et N sont bien, dans ce cas, des sites de même activité, on peut penser que, pour l'ion glyoxylique, il est plus facile de se fixer, à égalité de force attractive, sur un site entièrement libre tel que C_6 ,

plutôt que sur un site ayant le même pouvoir attracteur, mais possédant un groupement relativement encombrant.

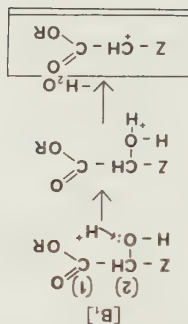
f) Les hémiaminalacides ou esters de l'*o*-aminobenzhydrol et de ses dérivés s'ioniseraient en C-2, ce carbone recevant une induction forte :



Ce que nous venons d'exposer présentement nous permet de choisir entre a), b) et c) (tableau page 147) les réactions que nous supposons dominantes dans chaque cas particulier :

AMINO-ALCOOL DE DÉPART	SITES ACTIFS	SCHÉMA CHOISI	PRODUITS OBTENUS
Aminothiols	$S > N$	à <i>froid</i> b) v. page 179 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{R} \\ \\ \text{NH}_2 \\ \\ \text{S} - \text{CH} - \text{C} - \text{OR} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{O} \end{array}$	Hémimercaptalester
	$(N > S ?)$	à <i>chaud</i> a) v. page 179	Acide thiazolidinecarboxylique
Phényléthanolamine	$N > O$	a) v. page 165	Hémi-aminal-amide
<i>o</i> -Aminobenzhydrol + dérivés	$N > O$	a) v. page 176	Acide dihydrobenzoxazine-carboxylique
Hydroxy-3 phényléthanolamines	$C_6 > N$	b) v. page 157	Acide tétrahydroisoquinoléine-carboxylique.
Dihydroxy-3,4 phényléthanolamines	$C_6 > N$	c) v. page 163	Acide tétrahydroisoquinoléine-carboxylique + (ou) Benzazépinone
Dihydroxy-3,4 méthyl-2 (ou isopropyl-2) phényléthanolamines	$C_6 = N$	c) v. page 164	
Acide γ -amino β -hydroxybutyrique	$O > N$	b) v. page 177	Hydroxymorpholinone
Hydroxy-4 phényléthanolamines	$O = N$	c) v. page 161	Acide oxazolidinecarboxylique + Hydroxymorpholinone

Nous tenons à préciser que nos hypothèses de mécanismes réactionnels ne sont que des explications théoriques de l'ensemble de nos résultats, car nous n'avons entrepris, dans le cadre de ce travail, aucune expérimentation tendant à démontrer l'exactitude des mécanismes supposés. On pourrait, par exemple, envisager à partir de ces hypothèses de prévoir par déduction la structure d'une molécule résultant de l'action de l'acide glyoxylique sur des aminoalcools différemment substitués et de vérifier si la structure attendue est réellement obtenue...



CONCLUSIONS

Des considérations d'ordre biochimique, mettant notamment en évidence la participation active de l'acide glyoxylique à de nombreux processus métaboliques, nous avaient conduits dans un but thérapeutique à chercher à préparer le sel de l'acide glyoxylique et d'un médicament voisin des catécholamines. Nous avons obtenu dans des conditions physiologiques un composé qui n'était pas le sel attendu, mais le produit de la condensation équimoléculaire des constituants. L'application de cette réaction aux catécholamines et à certains de leurs analogues synthétiques nous avait fourni le sujet de notre thèse de Doctorat en Pharmacie.

Des études structurales et plus particulièrement l'éventualité de nombreux isomères nous avaient laissé entrevoir que ce premier travail pourrait être complété par l'obtention d'autres structures.

Ainsi avons-nous été amenés dans la présente thèse à étendre cette réaction aux *p*-hydroxyphényléthanolamines et aux phényléthanolamines, dont l'éphédrine ; puis nous nous sommes aventurés dans des séries plus éloignées, telles que celle de l'*o*-aminobenzhydrol et celle de certains aminothiols aliphatiques.

Après avoir rappelé dans la première partie les principales propriétés chimiques de l'acide glyoxylique, nous avons montré dans la deuxième partie que la plupart des structures pressenties dans notre premier travail et rappelées dans l'introduction de cette thèse ont été effectivement obtenues.

Nous sommes arrivés à cette certitude après avoir établi les structures des molécules grâce à des procédés chimiques et physiques. Parmi ces derniers, figurent en première place les spectres d'absorption infrarouge et les spectres de résonance magnétique nucléaire, que nous devons à l'amabilité de M. le Professeur JACQUIER de la Faculté des Sciences de Montpellier.

C'est ainsi que nous avons préparé, outre les acides dihydroxy-4,6 tétrahydroisoquinaldique et les trihydroxy-1,5,7 tétrahydrobenzo [*d*]

azépinones-2 qui avaient fait l'objet de nos travaux antérieurs, des acides oxazolidinecarboxyliques-2, des hydroxy-2 morpholinones-3, des hémiaminalamides, des formamides, des oxazolidinols-2, des acides phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2, des acides thiazolidinecarboxyliques-2 et certains de leurs dérivés.

Nous avons rassemblé les modes opératoires et les analyses élémentaires ainsi que les principales propriétés physiques de ces molécules dans la troisième partie.

Dans la quatrième partie, nous avons présenté des *hypothèses* de mécanismes réactionnels susceptibles de relier entre elles l'ensemble des réactions. Cela nous a permis de montrer que, dans le cas des phényléthanolamines par exemple, nous n'avons vraisemblablement, pas isolé tous les produits qui prennent naissance au cours des réactions étudiées. Il pourrait donc être intéressant de reprendre cette étude dans le but de compléter, en reconsidérant les conditions d'isolement la liste des corps obtenus à partir de chacune des phényléthanolamines.

L'acide glyoxylique nous est apparu comme un réactif de choix permettant d'accéder par des voies très simples et dans des conditions très douces, en partant d'aminoalcools assez voisins, à des molécules de structures très diverses.

Il nous paraît possible d'envisager de très nombreuses réactions entre l'acide glyoxylique et les molécules présentant des sites actifs. Dans cette perspective, nous poursuivons d'autres travaux dans nos laboratoires et nous considérons que ce que nous présentons n'est qu'une amorce à l'ensemble des possibilités de synthèses offertes par le plus simple des acides-aldéhydes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARBUZOV A. Yu., KLIMOV E.M., KLIMOVA E.I. — Synthèse diénique à partir d'esters de l'acide glyoxylique. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1962, 142, 341-343.
2. ARBUZOV A. Yu., KLIMOVA E.I. — Condensation of esters of glyoxylic acid with ketones. *Zh. Obshch. Khim.*, 1962, 32, 3676-3681; *Chem. Abstr.*, 58, 12416 c.
3. ATKINSON C.M., BROWN C.W., SIMPSON J.C.E. — Cinnolines and other heterocyclic types in relation to the chemotherapy of trypanosomiasis. Part XI. Some reactions of simple quinoxaline derivatives. *J. chem. Soc.*, 1956, 26-30.
4. BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK (SPÄNIG H., HENSEL H.R.). — Verfahren zur Herstellung von Dialkoxyessigsäureestern. Brevet allemand 945.983, 3 janvier 1954.
5. BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK (SPÄNIG H., TRIEM G.). — Verfahren zur Herstellung von Dialkoxyessigsäureestern. Brevet allemand 928.405, 5 octobre 1952.
6. BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK (TRIEM G.). — Verfahren zur Herstellung von Oxyalkoxyessigsäureestern. Brevet allemand 1.004.158, 8 décembre 1955.
7. BAGANZ H., DOMASCHKE T. — Die Chlorierung von 1,2-Dichloro-1,2-diäthoxyäthan. *Chem. Ber.*, 1959, 92, 3170-3174.
8. BAGANZ H., DOMASCHKE T., KRÜGER K.E. — Reaktionen mit 1,1,2-Trichlor-1,2-dialkoxy- (bzw. diaryloxy)-äthanen. *Chem. Ber.*, 1959, 92, 3167-3170.
9. BEILSTEINS Handb. org. Chem., Bd III, Hauptbd 594, Erg.bde I, 207, II 385 et III 1133.
10. BERGMANN E.D. — The oxazolidines. *Chem. Rev.*, 1953, 53, 309-352.
11. BERNHAUER K., SCHEUER Z. — Zum Chemismus der durch *Aspergillus niger* bewirkten Säurebildungsvorgänge. VI. Mitteilung : Ueber die Bildung der Glykol- und Glyoxylsäure aus essigsäueren Salzen. *Biochem. Z.*, 1932, 253, 11-15.
12. BIEKERT E., FUNCK T. — Kondensation von Glyoxylsäure mit Antipyrin und sekundären Aminen. *Chem. Ber.*, 1960, 93, 626-633.
13. BIEKERT E., FUNCK T. — Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure. *Chem. Ber.*, 1964, 97, 363-371.
14. BIEKERT E., HOFFMANN D., MEYER F.J. — Darstellung kondensierter 1,4-Oxazinone-(2) durch Umsetzung von *o*-Aminophenolen mit α -Ketoestern.
15. BIEKERT E., SONNENBICHLER J. — 3-Phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxazinone-(2) und Phenylglyoxylsäure [-2-hydroxy-alkylamide]. *Chem. Ber.*, 1961, 94, 2785-2791.
16. BIEKERT E., SONNENBICHLER J. — Reduktive Umwandlungen der Kondensationsprodukte aus Phenyl-glyoxylsäureester und 1,2-Aminoalkoholen zu Morpholonen-(2) und Dialkanolaminen. *Chem. Ber.*, 1962, 95, 1451-1459.
17. BIEKERT E., SONNENBICHLER J. — Oxydation des 5,6-Dihydro-1,4-oxazinon-(2)-systems zu 1,4-Oxazinonen-(2). *Chem. Ber.*, 1962, 95, 1460-1465.
18. BLACK W.T., COOK G.A. — Production of glyoxylic acid. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, 1966, 5, 350-351.
19. BOEHRINGER C.H. UND SOHN. — Verfahren zur Herstellung von Oxosäureestern und Oxosäuren. Brevet allemand 447.838, 6 mars 1923.
20. BOETTINGER C. — Zur Kenntnis der Glyoxylsäure. *Arch. Pharm.*, 1894, 232, 549-557.
21. BOETTINGER C. — Zum Nachweise der Glyoxylsäure. *Arch. Pharm.*, 1894, 232, 1-3.
22. BOETTINGER C. — Zur Kenntnis der Glyoxylsäure. IV. Kondensation mit aromatischen Kohlenwasserstoffen. *Arch. Pharm.*, 1895, 233, 111-118.
23. BOUGAULT J. — Sur l'acide benzoylacrylique. Condensation de l'acide glyoxylique avec quelques cétones. *C. R. Acad. Sci.*, 1909, 148, 1270-1272.
24. BUCK J.S. — Some substituted tetrahydroisoquinoline hydrochlorides. *J. am. chem. Soc.*, 1934, 56, 1769-1771.
25. CABELLO J., BASILIO C., PRAJOUX V., PLAZA M. — Non-enzymic transamination between ornithine and glyoxylate. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1963, 100, 512-515.
26. CANTLEY M., HOUGH L., PITTET A.O. — Factors influencing the course of peroxidate oxidation of carbohydrates. *Chem. Ind.*, 1959, 1126-1128.

27. CENNAMO C. — Ricerche sui composti intermedi delle reazioni non enzimatiche fra aminoacidi e piridossale. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1962, 38, 1037-1040.
28. CHALLENGER F., SUBRAMANIAM V., WALKER T.K. — The mechanism of the formation of citric and oxalic acids from sugars by *Aspergillus niger*. Part I. *J. chem. Soc.*, 1927, 130, 200-208.
29. CHAZERAIN J. — Contribution à l'étude des propriétés des benzoyl-1 isoquino, léines et de leur transformation en phényl-1 benzazépines-3. *Ann. Chim. Paris* 1963 [13^e sér.], 8, 255-284.
30. CIBA LTD. — Verfahren zur Herstellung eines neuen p-Amino-benzolsulfonamids. Brevet suisse 245.836, 14 avril 1943.
31. CLARKE H.T., GILLESPIE H.B., WEISSHAUS S.Z. — The action of formaldehyde on amines and aminoacids. *J. am. chem. Soc.*, 1933, 55, 4571-4587.
32. CONSORTIUM ELEKTROCHEM. IND. (MUGDAN M., WIMMER J.). — Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäure. Brevet allemand 672.481, 7 janvier 1936.
33. CRAMER C. — Ueber Oximidoessigsäure und den sogen. Oximidoessigäther. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1892, 25, 713-721.
34. CRIEGEE R. — Eine oxydative Spaltung von Glykolen. (II. Mitteil. über Oxydationen mit Blei (IV) - salzen). *Ber. deut. chem. Ges.*, 1931, 64, 260-266.
35. DEBUS H. — Ueber einige Oxydationsprodukte des Alkohols. *Ann. Chem. Pharm.*, 1856, 100, 1-19. — Beiträge zur Kenntniss der Glyoxylsäure. *Ann. Chem. Pharm.*, 1905, 338, 322-360.
36. DOEBNER O. — Zur Kenntniss der Glyoxylsäure (erste Mittheilung). *Ann. Chem.*, 1900, 311, 129-131.
37. DOEBNER O., GARTNER S. — Ueber Verbindungen der Glyoxylsäure mit Guanidine und Amido-guanidin. *Ann. Chem.*, 1901, 315, 1-8 ; 317, 157.
38. DOEBNER O., GLASS G. — Zur Kenntniss der Glyoxylsäure (zweite Mittheilung). *Ann. Chem.*, 1901, 317, 147-156.
39. DORLAND R.M., HIBBERT H. — Formic acid as a solvent for ozonisation investigations. *Can. J. Research*, 1940, 18 (b), 30-34.
40. DUGGAN P.F., DONNELLY D.M.X., MELODY D.P. — The reaction of glyoxylate with tris buffer under physiological conditions. *Irish J. med. Sci.*, 1964, 163-168.
41. EFIMOVSKY O., FOURNEAU J.-P., JACQUIER R., STOVEN O. — Structure du piroxilate, produit de la condensation de l'acide glyoxylique avec la pyridoxine. *Chim. théor.*, 1969, 4, (2), 89-94.
42. EISENBRAUN A.A., PURVES C.B. — Crystalline glyoxylic acid and its sodium-calcium salt. *Can. J. Chem.*, 1960, 38, 622-624.
43. ENGELHARDT M., PLIENINGER H., SCHREIBER P. — Zur Darstellung von Brenztraubensäure-enoläthern durch Wittig-Reaktion. *Chem. Ber.*, 1964, 97, 1713-1715.
44. ESCHWEILER W. — Ersatz von an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatomen durch die Methylgruppe mit Hilfe von Formaldehyd. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1905, 38, 880-882.
45. FLEURY P., BON-BERNATETS G. — Action de l'acide periodique sur l'acide tartrique. *J. Pharm. Chim.*, 1936, [8], 23, 85-99.
46. FOURNEAU J.-P., GAIGNAULT [J.-] C., JACQUIER R., STOVEN O., DAVY M. — Réactions de cyclisation phénolique entre quelques (hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényl)-1 amino-2 éthanols et l'acide glyoxylique ou ses esters. *Chim. théor.*, 1969, 4, (2), 67-79.
47. FOURNEAU E., KANAO S. — Sur la synthèse de l'éphédrine. *Bull. Soc. Chim.*, 1924, 35, 614-625.
48. FOURNEAU E., PUVAL J. — Sur la synthèse de l'éphédrine. *Anales Soc. espan. fis. quim.*, 1922, 20, 394-399.
49. FRICKE R. — Ueber die analytische Erfassung und Differenzierung von Acetaldehyd, Aldol und Glyoxylsäure, sowie deren Vorkommen im Diabetikerharn. *Z. physiol. Chemie*, 1921, 116, 138-149.
50. GADAL P. — Sur les mécanismes de la décarboxylation de l'acide mésoxalique par les composés sulfhydrylés. *C. R. Ac. Sci.*, 1963, 256, (19), 4114-4116.
51. GADAL P., SERIS J.L. — Sur les interactions entre l'acide glyoxylique et les thiols biologiques cystéine, cystéamine et homocystéine. *C. R. Ac. Sci.*, 1962, 254, 1341-1343.

52. GAIGNAULT J.-C. — Réactions de cyclisation de l'acide glyoxylique ou de ses esters avec les catécholamines et certains de leurs analogues synthétiques. Thèse univ. Pharm., Paris, 1968-1969, Série U, n° 471.
53. GARDENT J. — Sur quelques méthodes d'accès aux dérivés de la benzazépine-3. *Chim. Thérapeut.*, 1966, 1, 146-148.
54. GAULT H. — Acides - aldéhydes. *Traité Chim. org. Grignard*, XI (2), 1152-1193.
55. GAULT H., BLOCH R. — Sur la condensation du diéthoxyacétate d'éthyle avec l'acétonitrile : diéthoxy-4,4 céto-3 butyronitrile. *C. R. Acad. Sci.*, 1964, 259, 1418-1421.
56. GOWENLOCK A.H., NEWBOLD G.T., SPRING F.S. — Syntheses of 2-monosubstituted and 2 : 3 disubstituted quinoxalines. *J. chem. Soc.*, 1945, 622-625.
57. GREENBERG J.B., GALSTON A.W., SHAW C.N.F., ARMSTRONG M.D. — Formation and auxin activity of indole-3-glycolic acid. *Science*, 1957, 125, 992-993.
58. GRIMAUD E. — Synthèse de l'allantoïne. *Bull. Soc. chim. France* [2], 1876, 26, 482-486.
59. GROSS H., FREIBERG J. — Synthesen von Carbonsäurederivaten mittels Chlormethoxy-essigsäuremethylester. *Chem. Ber.*, 1966, 99, 3260-3267.
60. GROSS H., GLOEDE J., FREIBERG J. — Derivate der Glyoxylsäure aus Chlormethoxyessigsäure bzw. Dichloressigsäure. *Ann. Chem.*, 1967, 702, 68-74.
61. HAHN G., RUMPF F. — Ueber β -[Oxy-phenyl]-äthyl-amine und ihre Umwandlungen. V. Kondensation von Oxyphenyl-äthylaminen mit α -Ketosäuren. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1938, 71, 2141-2153.
62. HAHN G., STIEHL K. — Ueber β -[Oxy-phenyl]-äthyl-amine und ihre Umwandlungen. IV. Synthese von Tetrahydroisochinolin-carbonsäuren und die spontane Decarboxylierung von α -Keto-säuren unter physiologischen Bedingungen. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1936, 69, 2627-2654.
63. HAMAMURA Y., OTSUKA M., SUZUMOTO M. — Decomposition of glycols by red lead. I. Preparation of 1-xylose from sorbitol. *J. agr. chem. Soc. Japan*, 1948, 22, 24-25 ; *Chem. Abstr.*, 46, 10108 f.
64. HARRIES C. — Ueber Oxydationen mittels Ozon. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1903, 36, 1933-1936.
65. HELFERICH B., RUSSE A. — Synthese des α - γ -Dioxy-capronaldehyds und seiner Methyl-halbacetale. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1923, 56, 759-766.
66. HELLER G. — Ueber die Einwirkung von Dichloressigsäure auf Aniline und die Toluidine. *Ann. Chem.*, 1904, 332, 247-304.
67. HELLER G. — Zur Abwehr. (Kritische Bemerkungen zur Abhandlung von J. Ostromisslensky : über die Einwirkung von Dichloressigsäure auf Anilin und seine Homologen). *Ber. deut. chem. Ges.*, 1908, 41, 4264-4266.
68. HELLMANN H., SCHRÖDER M. — Säure-katalysierte Kondensationen mit Glyoxylsäure. *Ann. Chem.*, 1962, 656, 85-89.
69. HOUBEN-WEYL. — Methoden der organischen Chemie. 1954, 7 (1), 416.
70. HUNSBERGER I.M., TIEN J.M. — Preparation of ethyl glyoxylate by oxidation of ethyl bromoacetate with dimethylsulphoxide. *Chem. Ind.*, 1959, 88-89.
71. ICKE R.N., WISEGARVER B.B., ALLES G. A. — β -Phenyl-ethyl-dimethylamines. *Org. Synth.*, 1945, 25, 89-91.
72. FARBEN I.G. (HEISEL P.). — Verfahren zur Herstellung von Glyoxylsäure. Brevet allemand 627.481, 5 mai 1933.
73. JAENICKE L. — Gruppenübertragung als chemische Reaktion. 14. Colloq. Ges. physiol. Chem., avril 1963, Mosbach-Baden, Springer Verlag, 1964, 212-244.
74. JOHNSON T.B., SCHROEDER E. F. — Researches on pyrimidines. CXXII. Improved methods for the synthesis of orotic acid. *J. am. chem. Soc.*, 1931, 53, 1989-1994.
75. KAESL L., GRUSZKIEWICZ J. — Ueber die Verbindungen der Mesoxalsäure (Dioxymalonsäure) und Glyoxylsäure mit Guanidin. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1902, 35, 3600-3607.
76. KAMETANI T., FUKUMOTO K., AGUI H., YAGI H., KIGASAWA K., SUGAHARA H., HIIRAGI M., HAYASAKA T., ISHIMARU H. — Phenolic Cyclisation. Part. I. Novel synthesis of 1-substituted isoquinoline and spiro [cyclo-alkane-1,1'-isoquinoline] derivatives and its application to the total synthesis of isoquinoline alkaloids. *J. chem. Soc.*, (C), 1968, 112-118.
77. KAY-FRIES CHEMICALS (KESSLIN G.). — Method of preparing diphenyl acetic acid. Brevets E.U. 2.756.254, 28 septembre 1951 et 2.756.255, 10 octobre 1951.

78. Cf. 139 bis.
79. KERFANTO M. — Nouvelle méthode d'hydrolyse des dérivés gem-dihalogénés aldéhydiques. *C. R. Acad. Sci.*, 1961, 252, 3457-3458.
80. KERFANTO M. — Hydrolyse de dérivés gem-dihalogénés par la méthode à la morpholine. Application à la synthèse de quelques monoaldéhydes. *C. R. Acad. Sci.*, 1962, 254, 493-495.
81. KERFANTO M., JEGOU D. — Nouveau mode de préparation des esters-acétals glyoxyliques. *C. R. Acad. Sci.*, 1965, 261, 2232-2233.
82. KERFANTO M., LE ROY P., VENE J. — Réactions de condensation de l'acide α , α -di(N-morpholino) acétique et de l'acide glyoxylique sur des oléfines. *C. R. Acad. Sci.*, 1967, [C], 264, 232-235.
83. KLIMOVA E., ARBUZOV Y. — Synthèse monoénique catalytique à partir de composés carbonyles. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1965, 167 (5), 1060-1062 ; 1967, 173 (6), 1332-1335.
84. KNOBLOCH H. — Ueber die Umwandlung von Acetaten durch *Aspergillus niger* in submerser Kultur. *Biochem. Z.*, 1941, 307, 278-284.
85. KNORR L., MATTHES H. — Synthese von Oxazolidinen durch Einwirkung von Aldehyden auf Hydramine. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1901, 34, 3484-3489.
86. KOCHERGIN P.M., TITKOVA R.M., TSYGANOVA A.M. — Acide glyoxylique et ses esters. Brevet U.R.S.S. 164.593, 19 août 1964, *Chem. Abstr.*, 62, 10343 d.
- KOCHERGIN P.M., TITKOVA R.M., TSYGANOVA A.M. — Synthèse de préparations organiques et de produits intermédiaires basée sur les esters nitrés. XII. Nouvelle synthèse de l'acide glyoxylique et de son ester éthylique à partir de l'acide glycolique. *Khim. Farm. Zh.*, 1967, 1 (5), 30-2 ; *Chem. Abstr.*, 67, 81776.
87. KORTE F., PAULUS W., STÖRIKO K. — Heterocyclen im Stoffwechsel IX. Mikrosynthese von Orotsäure $[-6-^{14}\text{C}]$ und $-4,5$ Diamino-uracil $[-14-^{14}\text{C}]$. *Liebigs Ann.*, 1958, 619, 63-69.
88. KRETOVICH V.L., MORGOUNOVA E.A., KARIAKINA T.I., LIIOBIMOVA N.V. — Transamination des céto-acides avec l'acide γ -amino-butyrique et réaction de celui-ci avec l'acide glyoxylique. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1965, 161 (2), 479-481.
89. KURODA T. — Synthesis of pyridoxal-5-phosphate and its related compounds. *J. Vitaminol. Kyoto*, 1964, 10, 252-263.
90. LALOI-DIARD M., RUBINSTEIN M., RUMPF P. — Recherches cinétiques sur l'hydroxy-alcoylation de quelques β -dicétones. IV. Étude, en fonction de la température, de la condensation de la benzoyl-acétone avec l'anion et avec la forme neutre de l'acide glyoxylique. *Bull. Soc. chim. France*, 1964, 3235-3240.
91. McELVAIN S.M., MIRVISS S.E., STEVENS C.L. — Ketene acetals. XXV. Diphenylketene dimethylacetal. *J. am. chem. Soc.*, 1951, 73, 3807.
92. MANNICH C., BAUROTH M. — Ueber Glyoxylsäure und ihr Kondensationsprodukt mit Antipyrin. *Arch. Pharm.*, 1924, 262, 240-246.
93. MATHIESON CHEMICAL (KAMLET J.). — Vanillin and its homologs. Brevet américain 2.640.083, 26 mai 1953.
- 94 a. MATHIEU J., ALLAIS A. — In « Principes de synthèse organique » (pub. sous la dir. de L. Velluz). Masson, 1957, pp. 155-157.
- 94 b. MATHIEU J., ALLAIS A., VALLS J., POIRIER P. — In « Cahiers de synthèse organique » (pub. sous la dir. de L. Velluz). Masson, 1960, 6, 30-31.
95. MEDZIHRADESKY K. — Eine einfache Herstellungsart des kristallinen Glyoxylsäurehydrats. *Ann. Univ. Sci. Budapest Rolando Eotvos Nominatae, Sect. chim.*, 1965, 7, 95-97 ; *Chem. Abstr.*, 65, 10488 d.
96. MIX H. — Durch Kupfer(II)-Ionen und Pyridin katalysierte Transaminierung, Aldolkondensation und Aldolspaltung. *Z. physiol. Chem.*, 1961, 325, 106-115.
97. MOFFELT R.B. — Ethyl diethoxyacetate (Glyoxylic acid, ethyl ester, diethyl acetal). *Org. Synth.*, 35, 59-62.
98. MOHRSHULZ W. — Zur Kenntniss der Darstellung von Glyoxylsäure aus Oxalsäure. *Z. Elektrochem.*, 1926, 32, 434-454.
99. NAKADA H.I., WEINHOUSE S. — Non-enzymatic transamination with glyoxylic acid and various amino-acids. *J. biol. Chem.*, 1953, 204, 831-836.
100. NOBEL-BOZEL (GANDON L.). — Procédé de préparation d'un acide glyoxylique stable et pur. Brevet français 1.326.605, 31 mars 1962.

101. NOLTES A.W., KÖGL F. — The condensation of ketones and the ethyl hemiacetal of ethyl glyoxylate. *Rec. Trav. chim.*, 1961, 80, 1334-1347.
102. OPENSHAW H.T., WHITTAKER N. — The synthesis of emetine and related compounds. Part V. A stereochemically favourable synthesis of emetine. *J. chem. Soc.*, 1963, 1461-1471.
103. OROSHNIK W., SPOERRI P.E. — The electrolytic preparation of ethyl glyoxylate. *J. am. chem. Soc.*, 1941, 63, 3338-3339.
104. OSBORN A.R., SCHOFIELD K., SHORT L.N. — Aminoisoquinolines, -cinnolines and -quinazolines. (A) The basic strengths and ultraviolet absorption spectra. (B) Infrared spectra. *J. chem. soc.*, 1956, 4191-4206.
105. OSTROMISLENSKY I. — Ueber die Einwirkung der Glyoxylsäure bezw. der Diacetylglyoxylsäure auf Anilin und seine Homologen. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1908, 41, 3029-3034.
106. PARVATE J.A., BHAGWAT V.S., NARGUND K. S. — Condensation of glyoxylic acid with substituted acetophenones. *J. Univ. Bombay*, 1960, 28A, Pt5, 7-8 ; *Chem. Abstr.*, 55, 18661 c.
107. PECHMANN H. von. — Ueber Diazomethan. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1895, 28, 855-861.
108. PFLEIDERER W., GRÖZINGER L., SAGI F. — Ueber die Umsetzung von Glyoxylsäure-äthylester mit 4-Amino-uracilen. *Chem. Ber.*, 1966, 99, 3524-3529.
109. PICTET A., SPENGLER T. — Ueber die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthyl-amin, Phenyl-alanin und Tyrosin. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1911, 44, 2030-2036.
110. POSTOWSKY J.J., LUGOWKIN B.P. — Neue Fälle der Oxydation von organischen Substanzen mit Selendioxyd. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1935, 68, 852-856.
111. FUCHER G.W. — The preparation of dichloro-acetic acid from chloral. *J. am. chem. Soc.*, 1920, 42, 2251-2259.
112. RADIN N.S., METZLER D.E. — Sodium glyoxylate monohydrate. *Biochem. Prep.*, 1955, 4, 60-62.
113. RAO N.A.N., RAMAKRISHNAN T. — The interaction of glyoxylate with cysteine and its application to the assay of isocitritase and of transaminases involving glyoxylate. *Biochim. Biophys. Acta*, 1962, 58, 262-265.
114. RAPPEN L. — Chemische Umsetzungen mit Crotonaldehyd. VII. Glyoxylsäure aus Essigsäureanhydrid. *J. prakt. Chemie*, 1941, 157, 196-197.
115. RIEDEL DE HAEN (BOEDECKER F., VOLK H.). — Verfahren zur Herstellung von aromatischen Oxyaldehyden. Brevets allemands 617.763, 22 mars 1932, et 621.567, 25 juin 1932.
116. RIGBY W. — Oxidations with sodium bismuthate : glycol fission and related reactions. *J. chem. Soc.*, 1950, 1907-1913.
117. RONCATO A., MASCARELLO G. — Metabolismo dell'acido gliossilico. *Arch. Sci. biol.*, 1937, 23, 281-302.
118. RUFFO A., TESTA E., ADINOLFI A., PELIZZA G. — Control of the citric acid cycle by glyoxylate. *Biochem. J.*, 1962, 85, 588-600.
119. RUFFO A., TESTA E., ADINOLFI A., PELIZZA G., MORATTI R. — Control of the citric acid cycle by glyoxylate. *Biochem. J.*, 1967, 103, 19-23.
120. SAVOSTIANOFF D. — Contribution à l'étude de l'acide glyoxylique. Thèse. Sciences Physiques. Paris, 1968.
SAVOSTIANOFF D. — Préparation de quelques α -hydroxy-lactones par action de l'acide glyoxylique sur les oléfines. *C. R. Acad. Sci.*, 1966, [C], 263, 605-607.
121. SCHEIFELE H.J., DETAR D.F. — 2-Aminobenzophenone. *Org. Synth.*, 1952, 32, 8-13.
122. SELIM M., GAULT H., DELAHAYE J. — Condensation de l'acide glyoxylique avec l'acétylacétone et l'ester acétylacétique. *C. R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 4191-4192.
123. SHEEHAN J.C., YANG D.D.H. — The use of N-formyl-aminoacids in peptide synthesis. *J. am. chem. Soc.*, 1958, 80, 1154-1158.
124. SIMON L.J., CHAVANNE G. — Action de l'uréthane et de l'urée sur le glyoxylate d'éthyle. Nouvelle synthèse de l'allantoïne. *C. R. Acad. Sci.*, 1906, 143, 51-54.
125. SMITH V.M. — On the mechanism of enzyme action. XXXVI. Dehydrogenation studies on Merulius lacrymans and Marasmius chordalis, and the mechanism of oxalic acid formation. *Arch. Biochem.*, 1949, 22, 275-287.

126. SOBCHUK B.A. — Condensation de l'acide glyoxylique avec le triamino-2,4,5 hydroxy-6 pyrimidinone. *Trudy L'vov med. Inst.*, 1957, 12, 87-92 ; *Chem. Abstr.*, 54, 2348 i.
127. SPOFA (ROSICKY J.). — Derivatives of the benzotetronic acid and processes for manufacturing same. Brevets E.U. 2.482.510, 2.482.511 et 2.482.512, 14 février 1947.
128. SPRUNG M.M. — A summary of the reactions of aldehydes with amines. *Chem. Rev.*, 1940, 26, 297-338.
129. TAFEL J., FRIEDRICHS G. — Elektrolytische Reduction von Carbonsäuren und Carbonsäure-estern in schwefelsaurer Lösung. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1904, 37, 3187-3191.
130. TAUB W., VROMEN S. — Novel α -keto γ -lactone derivatives and method for preparing same. Brevet anglais 1.044.338, 28 septembre 1966. *Chem. Abstr.*, 66, 2392 g.
131. TERADA A. — Styrene derivatives. VII. Synthesis of α -hydroxy- β -methylamino-ethylbenzene and related compounds. *Nippon Kagaku Zasshi*, 1960, 81, 759-762 ; *Chem. Abstr.*, 56, 370.
132. TESTA E., FONTANELLA L., BOVARA M. — Sostanze attive sul sistema nervoso centrale. Nota XXXVIII. Sintesi dei 5-fenil-3,5 - diidro-4,1-benzossazepin-2 (1 H) - oni e delle 5-fenil-1,2,3,5-tetraidro-4,1-benzossazepine. *II Farmaco*, ed. sci., 1963, 18, 815-827.
133. THUILLIER G., VILAR A., RUMPF P. — Réactions de condensation de la méthyl-2 dihydro-1,2 isoquinoléine, une énamine cyclique. *C. R. Acad. Sci.*, 1967, 264 (C), 1131-1133.
134. TOMMILA E. — The electrolytic oxidation of glycolic acid in alkaline solution. *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, 1933, A 38, (6), 55 pp. ; *Chem. Abstr.*, 28, 2625 g.
135. TRAUBE W. — Ueber die Reduktion des Oxalesters. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1907, 40, 4942-4956.
136. USHERWOOD E., WHITELEY M. — The oxime of mesoxamide (isonitrosomaltonamide) and some allied compounds Part III. Ring formation in the tetra-substituted series. *J. chem. Soc.*, 1923, 123, 1069-1089.
137. VARGHA L., REMENYL M. — Selective oxidations with red lead. *J. chem. Soc.*, 1951, 1068-1069.
138. VENKATRAMANA BHAT K., MC CARTHY W.C. — Potential radiation protective agents. III. Mercapto analogs related to ephedrine. *J. pharm. Sci.*, 1965, 54, 225-228.
139. VIELES P., BADRE R. — Sur la combinaison de l'acide glyoxylique avec le résorcinol. *Bull. Soc. chim. France*, 1947, 247-251.
- 139 bis. WALKER T. K., SUBRAMANIAM V., CHALLENGER F. — The mechanisms of the formation of citric and oxalic acids from sugars by *Aspergillus niger*. Part II. *J. chem. Soc.*, 1927, 130, 3044-3054.
140. WERBER G., BUCCHERI F. — Reattività degli idrocarburi aromatici verso i gliossilati alchilici in ambiente acido. *Gazz. chim. ital.*, 1966, 96 (4), 465-474.
141. WERBER G., BUCCHERI F., CUSMANO S. — Differente reattività dell'eminellitene verso i gliossilati e nella sintesi di ando. *Atti Accad. Sci. Lettere Arti Palermo*, 1963-1964 [IV], 24, 117-126.
142. WILCKE F.W., MIX H. — Nichtenzymatische Reaktionen zwischen α -Aminosäuren und α -Ketosäuren. V. Oxydative und nichtoxydative Decarboxylierung von α -Ketosäuren. *Monatsber. deut. Akad. Wiss. Berlin*, 1966, 8 (8), 585-593.
143. WOHL A., LANGE M. — Aufbau des Milchsäurealdehyds. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1908, 41, 3612.
144. WOLF F.J., WEIJLARD J. — n-Butyl glyoxylate. *Org. Synth.*, 1955, 35, 18-20.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE : Propriétés chimiques de l'acide glyoxylique	5
— Généralités	7
1) Fixation sur l'oxygène	8
2) Fixation sur l'azote	9
3) Fixation sur le carbone	11
4) Transamination de la fonction aldéhyde	14
5) Cyclisation par la fonction aldéhyde et la fonction acide ..	14
DEUXIÈME PARTIE : Action de l'acide glyoxylique sur différentes β-aryléthanolamines, sur l' <i>o</i> -aminobenzhydrol et certains de ses dérivés, sur certains aminothiols et sur un hydroxy-aminoacide ..	15
— Généralités	17
Chapitre I : Les β-aryléthanolamines	19
1) Les hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényléthanolamines	21
1-a) (Hydroxy-3 phényl) éthanolamines	22
1-b) (Dihydroxy-3,4 phényl) éthanolamines	34
2) Les hydroxy-4 phényléthanolamines	40
2-a) La synéphrine	40
2-b) La buphénine	46
2-c) La parahydroxyéphédrine	47
3) Les phényléthanolamines	49
3-a) L'amphétamine	50
3-b) L'halostachine	52
3-c) La () éphédrine	55
3-d) La N-cyclohexylphényléthanolamine	62
4) L'hydroxy-4 diiodo-3,5 éphédrine	64

Chapitre II : Amino-2 benzhydrol et dérivés	67
1) L' amino-2 benzhydrol	69
1-a) <i>o</i> -Aminobenzhydrol + acide glyoxylique	73
1-b) <i>o</i> -Aminobenzhydrol + glyoxylate de méthyle	75
1-c) <i>o</i> -Méthylaminobenzhydrol + glyoxylate de méthyle ..	76
2) L' amino-2 chloro-5 benzhydrol	79
3) L' amino-2 nitro-5 benzhydrol	81
Chapitre III : Aminothiols, mercapto-aminoacide et hydroxy-aminoacide	83
1) Condensation de l'acide glyoxylique et du glyoxylate de méthyle avec le chlorhydrate de cystéamine	85
2) Condensation de l'acide glyoxylique et du glyoxylate de méthyle avec la L-cystéine ou le chlorhydrate de L-cystéine.	87
3) Condensation de l'acide glyoxylique avec l'acide amino-4 hydroxy-3 butyrique (GABOB)	88
TROISIÈME PARTIE : Technique expérimentale	89
— Généralités	91
Chapitre I : Condensations de l'acide glyoxylique avec les β -aryl-éthanolamines	93
1) Les hydroxy-3 et dihydroxy-3,4 phényléthanolamines	95
1-a) (Hydroxy-3 phényl) éthanolamines	95
1-b) (Dihydroxy-3,4 phényl) éthanolamines	100
2) Les hydroxy-4 phényléthanolamines	112
3) Les phényléthanolamines	114
4) L'hydroxy-4 diiodo-3,5 éphédrine	121
Chapitre II : Condensation de l'acide glyoxylique avec l' amino-2 benzhydrol et ses dérivés	123
1) Acides phényl-4 dihydrobenzoxazine-3,1 carboxyliques-2 <i>cis</i> et <i>trans</i>	125
2) Préparation du chloro-5 amino-2 benzhydrol	125
3) Préparation du nitro-5 amino-2 benzhydrol	126
Chapitre III : Condensation de l'acide glyoxylique avec un aminothiols, un mercapto-aminoacide et un hydroxy-aminoacide.	129
1) Condensation de l'acide glyoxylique ou du glyoxylate de méthyle avec le chlorhydrate de cystéamine	131
2) Condensation de l'acide glyoxylique ou du glyoxylate de méthyle avec la L-cystéine ou son chlorhydrate anhydre ou hydraté	134
3) Condensation de l'acide glyoxylique avec l'acide amino-4 hydroxy-3 butyrique (GABOB)	136

QUATRIÈME PARTIE : Hypothèses de mécanismes réactionnels	137
— Généralités	139
Chapitre I : Hypothèses	143
Chapitre II : Application des hypothèses	155
1) Hydroxy-3 phényléthanolamines	157
2) Hydroxy-4 phényléthanolamines	159
3) Dihydroxy-3,4 phényléthanolamines	162
4) Phényléthanolamines	165
Chapitre III : Extension des hypothèses	173
1) Hydroxy-4 diiodo-3,5 éphédrine	175
2) Amino-2 benzhydrol et dérivés	176
3) Acide γ -amino β -hydroxybutyrique	177
4) Aminothiols	179
Chapitre IV : Discussion	181
CONCLUSIONS	193
BIBLIOGRAPHIE	195
TABLE DES MATIÈRES	203

Vu et Permis d'Imprimer

Montpellier,

Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

P. DUMONTET.

IMPRIMERIE GAIGNAULT
36-ISSOUDUN

N° d'ordre : 1181
Dép. lég. : 4^e trim. 1970
